

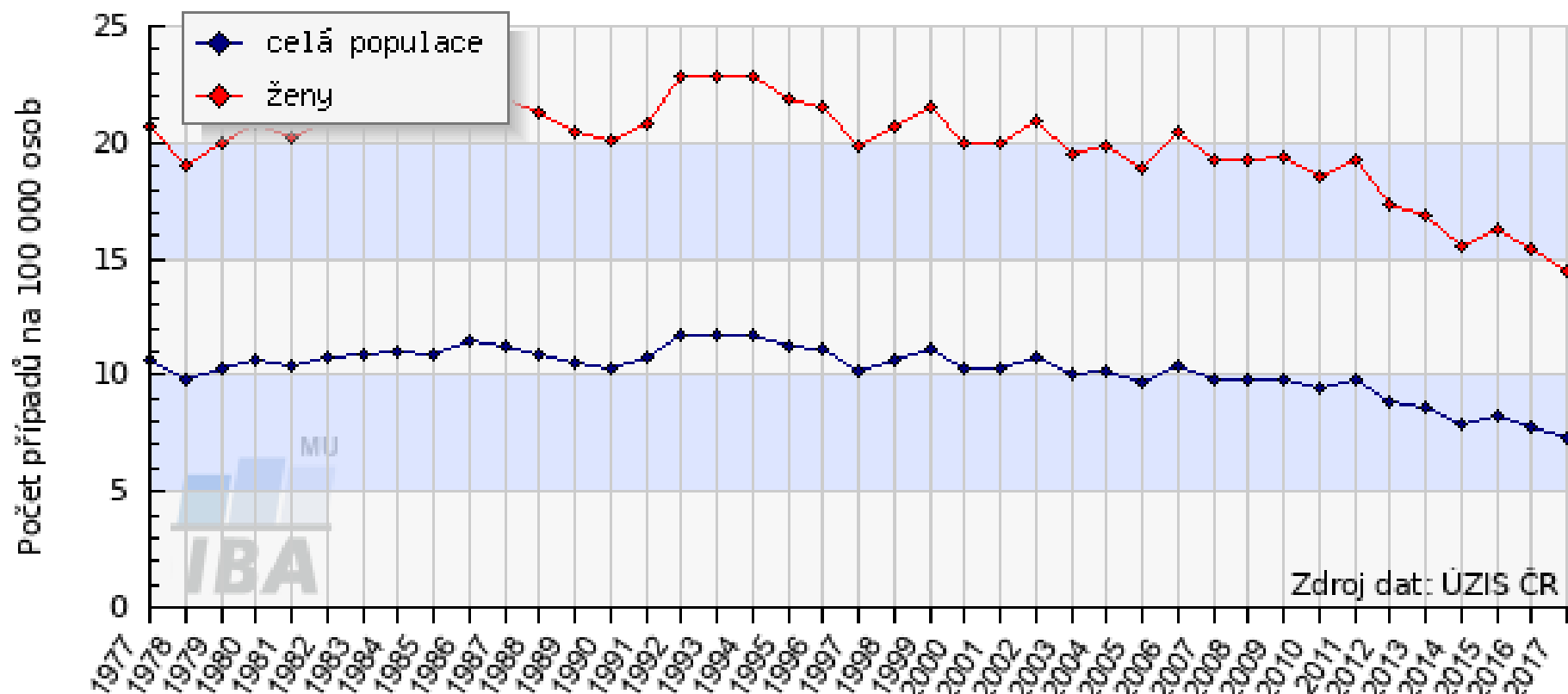
# **Onkogynekologie**

**Gynekologie a porodnictví - přednášky**

**2020**

# **Karcinom děložního hrdla**

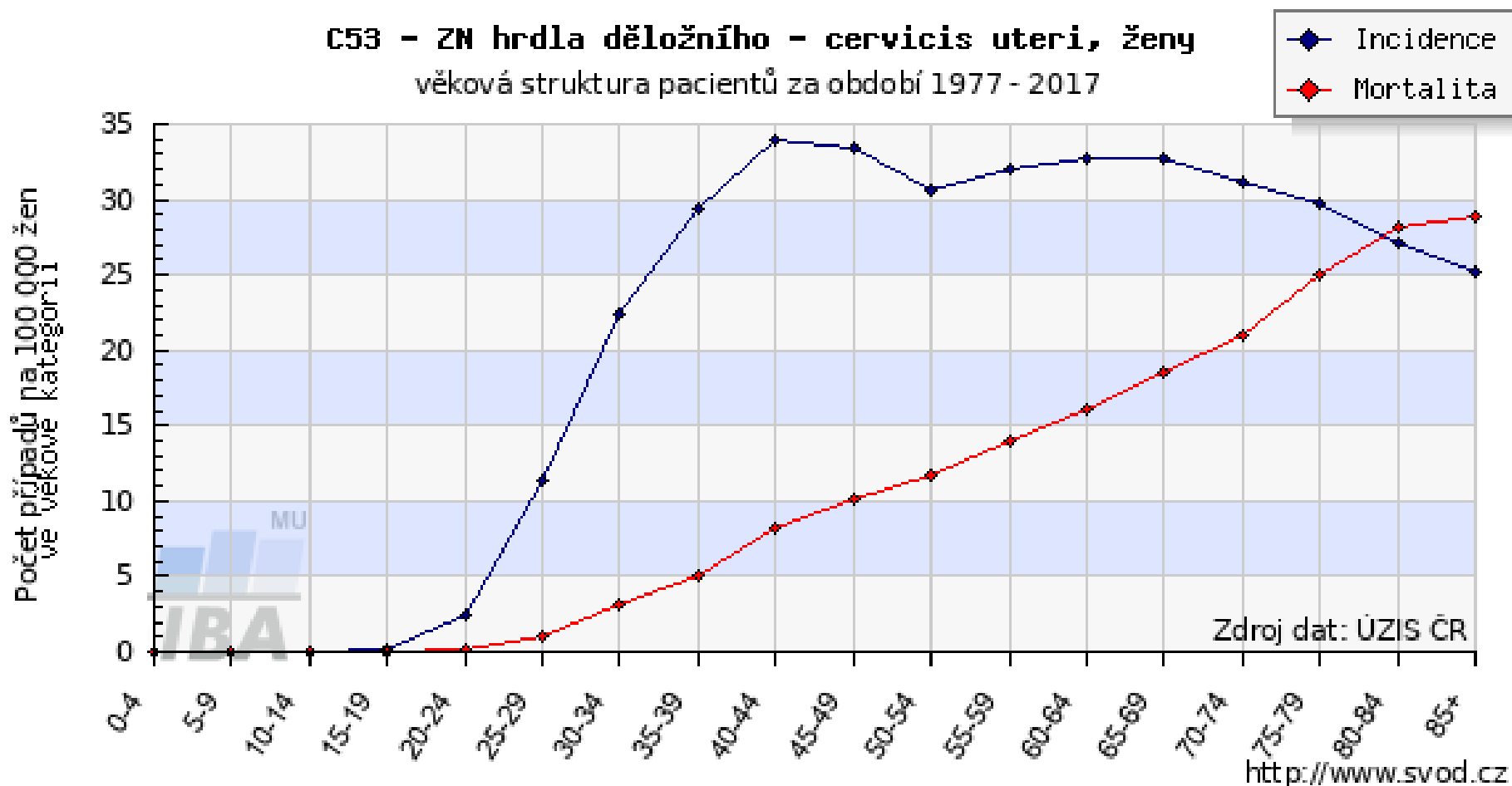
C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy  
časový vývoj hrubé incidence



Zdroj dat: ÚZIS ČR

<http://www.svod.cz>

C53 - ZM hrdla děložního - cervicis uteri, ženy  
věková struktura pacientů za období 1977 - 2017



## HISTOPATOLOGIE

### Epitelové (karcinom)

- DLAŽDICOBUNĚČNÝ (60-80%)
  - rohovějící
  - nerohovějící
  - bazaloidní
  - kondylomatózní
  - verukózní
  - papilární
  - lymfoepitelioma-like
  - skvamotranzicionální
- ADENOKARCINOM (10-15%)
  - mucinózní
  - endometroidní
  - clear cell, serózní, mezonefrický
- ADENOSKVAMÓZNÍ

**Mezenchymální** - leiomyosarkom

**Smíšené** - mülleríánský nádor

- adenosarkom - benigní epitelová komponenta

## Rizikové faktory

### Perzistence HR HPV infekce – etiopatogenetický faktor

- HR-HPV typy 16, 18 – 70% karcinomů (31, 33, 45, 52, 58)
- imunosuprese, imunodeficience      ➤ HIV pozitivita – akcelerace vývoje prekanceróz
- dlouhodobé užívání HAK
- časná koitarché (před 16. rokem věku)
- větší počet sexuálních partnerů, rizikový partner
- nízký socioekonomický status      ➤ rodinná zátěž
- kouření

➤ **riziko progresse prekanceróz**

- spinocelulární karcinom: skvamózní intraepiteliální léze (SIL)
  - low grade SIL (LSIL, dříve CIN 1)
  - high grade SIL (HSIL, dříve CIN 2, CIN 3 a carcinoma in situ)
- maligní nádory ze žláзовého epitelu: glandulární intraepiteliální léze adenocarcinoma in situ (postihující nejčastěji oblast endocervixu - hůře dostupnou cytologickému screeningu)

	<b>regrese</b>	<b>perzistence</b>	<b>progrese do CIN III</b>	<b>progrese do karcinomu</b>
<b>CIN I</b>	<b>60%</b>	<b>30%</b>	<b>10%</b>	<b>1%</b>
<b>CIN II</b>	<b>40%</b>	<b>40%</b>	<b>20%</b>	<b>5%</b>
<b>CIN III</b>	<b>33%</b>	<b>50%</b>		<b>12%</b>

## Prognostické faktory - nezahrnuté do stagingu

- velikost primárního nádoru (objem - volum)
- hloubka stromální invaze, relativní podíl velikosti tumoru k velikosti hrdla
- vzdálenost nádoru od pericervikální fascie, vzdálenost tumor - branka
- extenze do děložního isthmu a/nebo děložního těla
- LVSI – závažnější je krevních cév

➤ počet pozitivních LU, extrakapsulární šíření

Stadium	Pětileté přežití
I A	93 %
I B	80 %
II A	63 %
II B	58 %
III A	35 %
III B	32 %
IV A	16 %
IV B	15 %

➤ pozitivita či negativita SNB

➤ intraperitoneální šíření (vzácné)

➤ předléčebná hodnota SCCA (u časných stadií)



## Prognostické faktory

- Stav regionálních lymfatických uzlin - jeden z vedoucích a nezávislých faktorů prognózy nemoci a strategie další léčby
- V posledních letech dynamický rozvoj konceptu biopsie sentinelové uzliny (sentinel lymph node biopsy, SNB) s cílem redukce morbidity

## Prognostické faktory

- HR-HPV v sentinelových uzlinách – negativní prognostický faktor
- HR-HPV intermediální typy (31,33,35) x vysoce rizikové typy (16,18)
- molekulárně biologické a genetické faktory  
(c-myc, mutace p53, cyklooxygenáza -2, aneuploidie)
- mitotický index, exprese Ki-67, VEGF, IGF-1 – negat.prognost.faktor
- neoangiogeneze a PI <0,82 – negativní prognostický faktor
- lymfocytární infiltrace – pozitivní prognostický faktor

TNM		FIGO
<b>T1</b>	<b>Omezení na děložní čípek</b>	
T1a	Invazivní karcinom, který lze diagnostikovat pouze mikroskopicky, s maximální hloubkou invaze $<5^{\text{mm}}$	IA
T1a1	Naměřená stromální invaze $<3$ mm do hloubky	IA1
T1a2	Naměřená stromální invaze $\geq 3$ mm a hloubka $<5$ mm	IA2
T1b	Invazivní karcinom s nejhlubší invazi $\geq 5$ mm (větší než stadium IA), léze omezená na děložní čípek	IB
T1b1	Invazivní karcinom s $\geq 5$ mm hloubkou stromální invaze a $<2$ cm v největším rozměru	IB1
T1b2	Invazivní karcinom $\geq 2$ cm a $<4$ cm v největším rozměru	IB2
T1b3	Invazivní karcinom $\geq 4$ cm v největším rozměru	
<b>T2</b>	<b>Šíření mimo dělohu, ne na dist. 1/3 pochvy a ne k pánevní stěně</b>	II
T2a	Šíření je omezeno na horní dvě třetiny pochvy bez parametrického zapojení	IIA
T2a1	$\leq 4$ cm	IIA1
T2a2	$>4$ cm - „bulky“	IIA2
T2b	Se šířením do parametria, nikoli však do pánevní stěny	IIB
<b>T3</b>	<b>Šíření mimo dělohu, rozvoj hydronefrózy, afunkce ledviny</b>	III
T3a	Šíření na dist. 1/3 pochvy, ne k pánevní stěně	IIIA
T3b	Šíření k pánevní stěně a / nebo hydronefróza a / nebo afunkce ledviny	IIIB
T3c	Postižení pánevních a / nebo paraaortálních lymfatických uzlin, bez ohledu na velikost a rozsah nádoru IIIC1 – Pouze metastázy pánevních lymfatických uzlin IIIC2 – Metastázy paraaortálních lymfatických uzlin	
<b>T4</b>	<b>Šíření na sliznici moč. měchýře / sliznici rektu / mimo malou pánev</b> IVA – Šíření do sousedních orgánů IVB – Šíření do vzdálených orgánů	IVA
N1	Postižení regionálních uzlin	IIIB a výše
M1	Vzdálené metastázy	IVB

## Klinická symptomatologie

### Časná stádia

- kontaktní špinění, krvácení
- nepravidelné krvácení
- výtok

### Pokročilá stádia

- pelvalgie
- sakralgie
- hematurie
- enterorrhagie

## Diagnostika

- Gynekologické vyšetření + KOLPOSKOPIE
- Biopsie - punch biopsie
  - cílená excize
  - konizace (endocervikální kyretáž)



## Staging

### Obligatoční

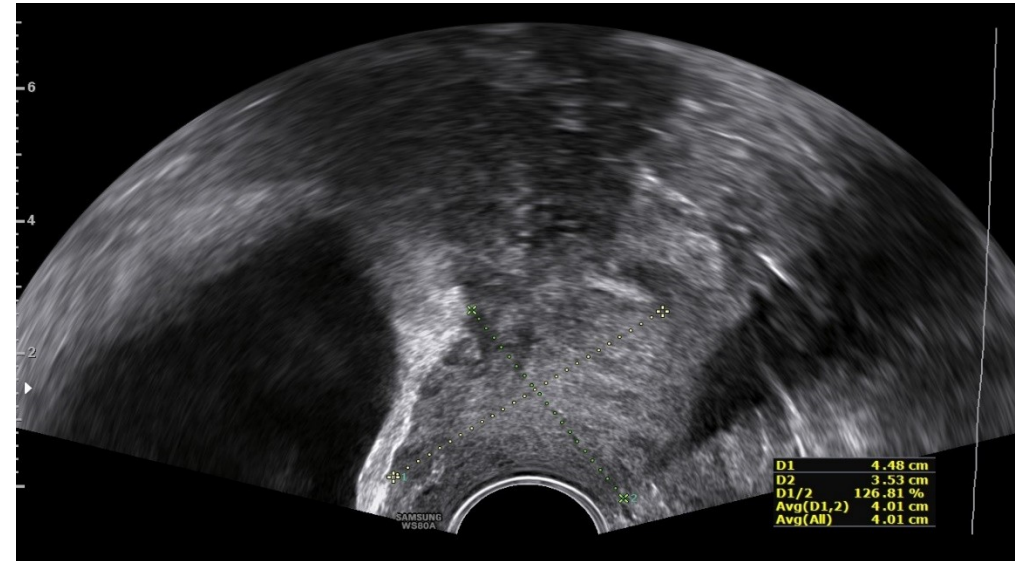
- Gynekologické vyšetření + KOLPOSKOPIE
- Expertní UZ břicha a pánve
- RTG plic
- Laboratorní + interní vyšetření

### Fakultativní

- MR břicha a pánve (ev. PET/MR, PET/CT)
- Cystoskopie
- Rektoskopie (kolonoskopie)
- Nádorové markery (SCCA, CA125)

**Expertní ultrazvuková diagnostika**

Bulky tumor v největším  
rozměru  $> 4$  cm

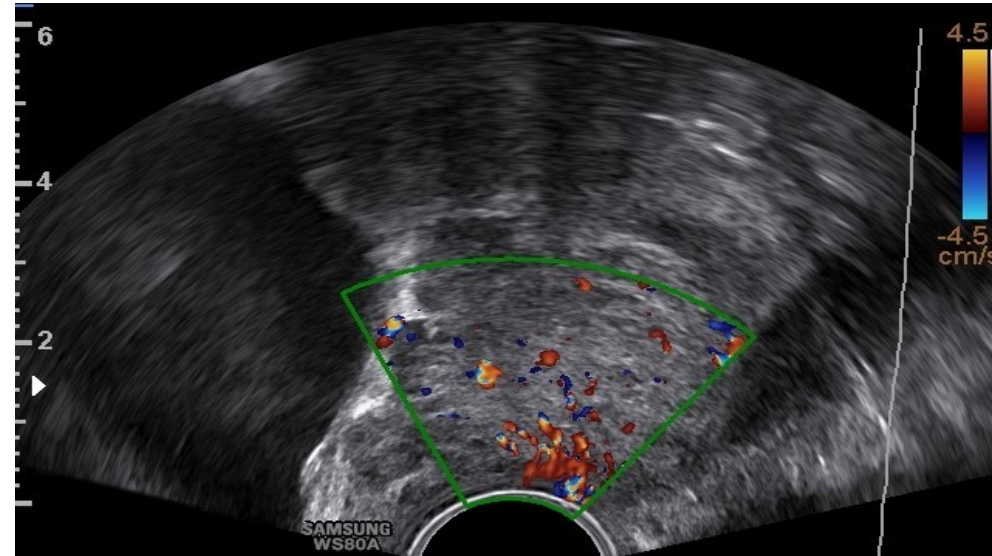


Nodulární infiltrace  
předního parametria

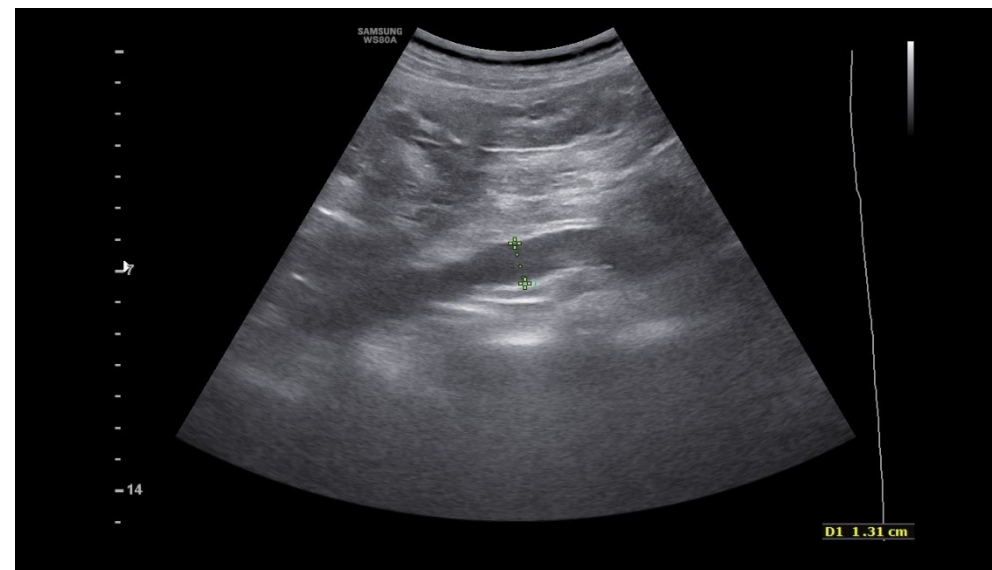


# Expertní ultrazvuková diagnostika

Velmi vysoký barevný  
obsah - color Doppler

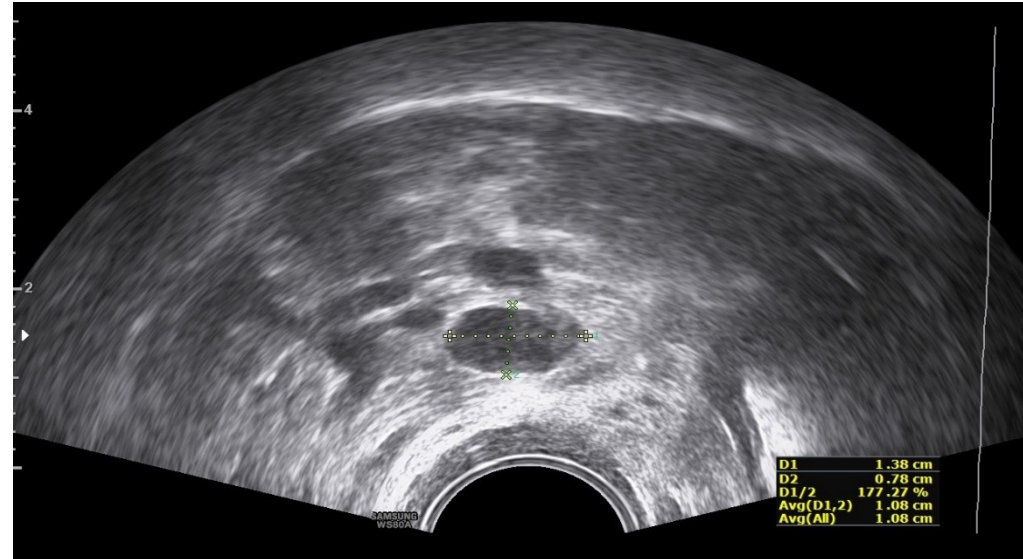


Hydronefroza





Lymfadenopatie  
pánevního retroperitonea



Lymfadenopatie třísla



## Terapie

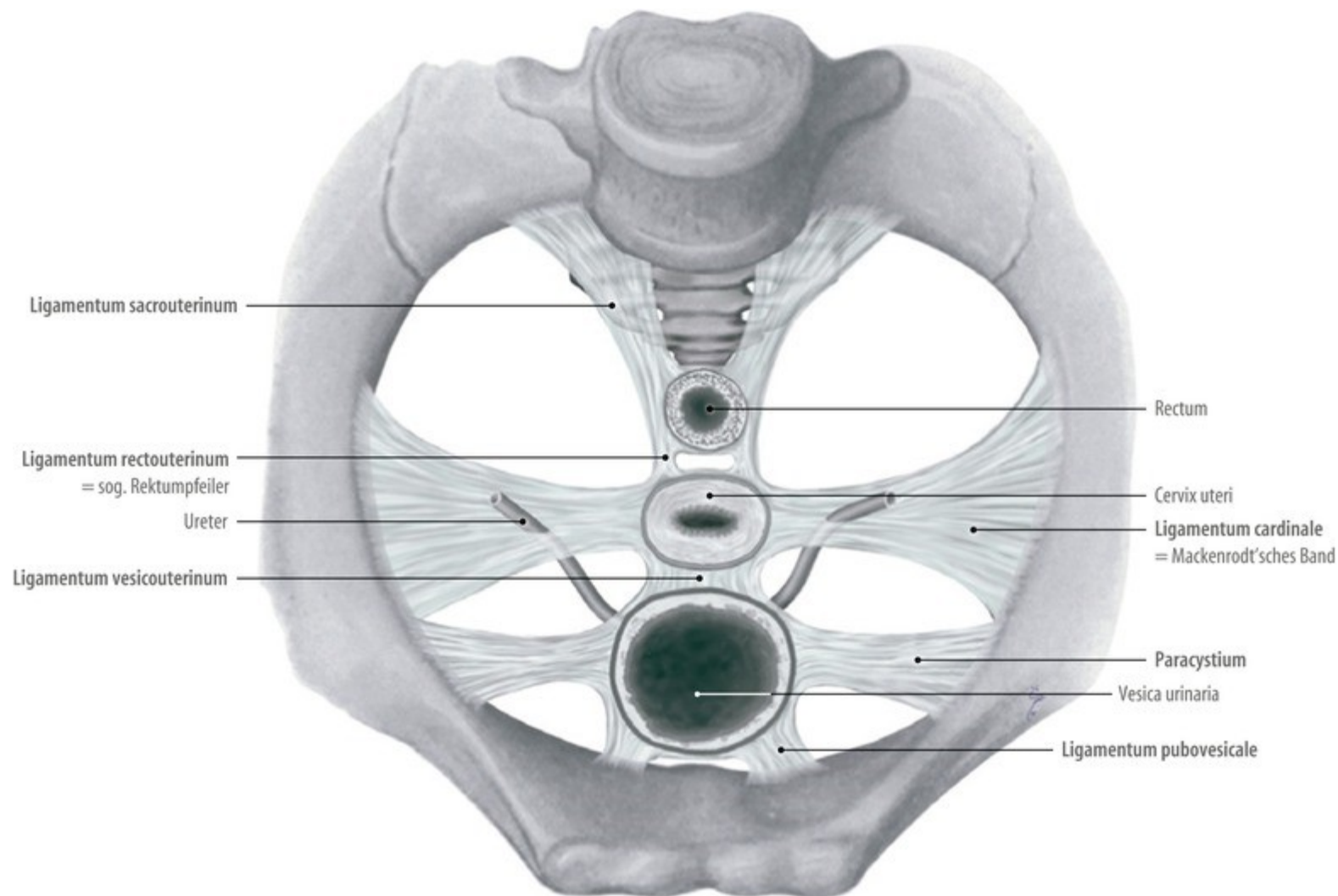
- Operační léčba: st. IA1 - IIA2  
(IVA - pánevní exenterace)
- Radioterapie: IIB-III B, ev. konkomitanti chemoradioterapie
- Chemoterapie (+ biologická léčba): IVB

## Operační léčba

### Radikální hysterektomie - definice

- způsob vyjmutí dělohy
- nezahrnuje odstranění adnex ani provedení lymfadenektomie
- odlišnost od prosté hysterektomie
- resekce parametrií
- resekce proximální části pochvy

# Závěsný aparát dělohy



## Radikální hysterektomie

zásadní je individualizované odstranění rozsahu  
parametrií, vybalancování onkologické bezpečnosti a  
pooperační morbidity

## Radikální hysterektomie - klasifikace

➤ **Querleu - Morrow** (update 2017) - 4 typy  
(Piver 1974 - 5 typů)

**Typ A - extrafasciální hysterektomie**

**Typ B1 - modifikovaná radikální hysterektomie**

**Typ B2 - modifikovaná radikální hysterektomie**

**Typ C1 - nerve sparing radical hysterectomy**

**Typ C2 - radikální hysterektomie**

**Typ D - laterálně extendovaná parametrektomie**

TNM		FIGO 2018
T1	Omezení na dělohu	
T1a	Preklinický invazivní nádor diagnostikovaný mikroskopicky	IA
T1a1	<b>A</b> Stromální invaze < 3 mm	IA1
T1a2	<b>B</b> Stromální invaze $\geq$ 3 mm a < 5 mm	IA2
T1b	Klinicky viditelná léze ohraničená na dělohu, resp. hrdlo (stromální invaze > 5mm)	IB
T1b1,2	<b>C1</b> Tumor v největším rozměru < 4 cm	IB1,2
T1b3	$\geq$ 4 cm - „bulky“	IB3
T2	Šíření mimo dělohu, ne na dist. 1/3 pochvy a ne k pánevní stěně	II
T2a	<b>C2</b> Šíření do proxim. 2/3 pochvy	IIA
T2a1	< 4 cm	IIA1
T2a2	$\geq$ 4 cm - „bulky“	IIA2
T2b	Šíření do parametrií	IIB
T3	Šíření mimo dělohu, rozvoj hydronefrózy, afunkce ledviny	III
T3a	Šíření na dist. 1/3 pochvy, ne k pánevní stěně	IIIA
T3b	Šíření k pánevní stěně a / nebo hydronefróza a / nebo afunkce ledviny	IIIB
T4	Šíření na sliznici moč. měchýře / sliznici rekta /	IVA
N1	Postižení regionálních uzlin	IIIC
M1	Vzdálené metastázy	IVB

## Radikální hysterektomie - typ A

### TYP A

- resekce paracervixu laterálně od cervixu, mediálně od ureteru
- žádná resekce sakrouterinních a vesikouterinních ligament
- ureter - vizualizován, bez uvolnění z lůžka

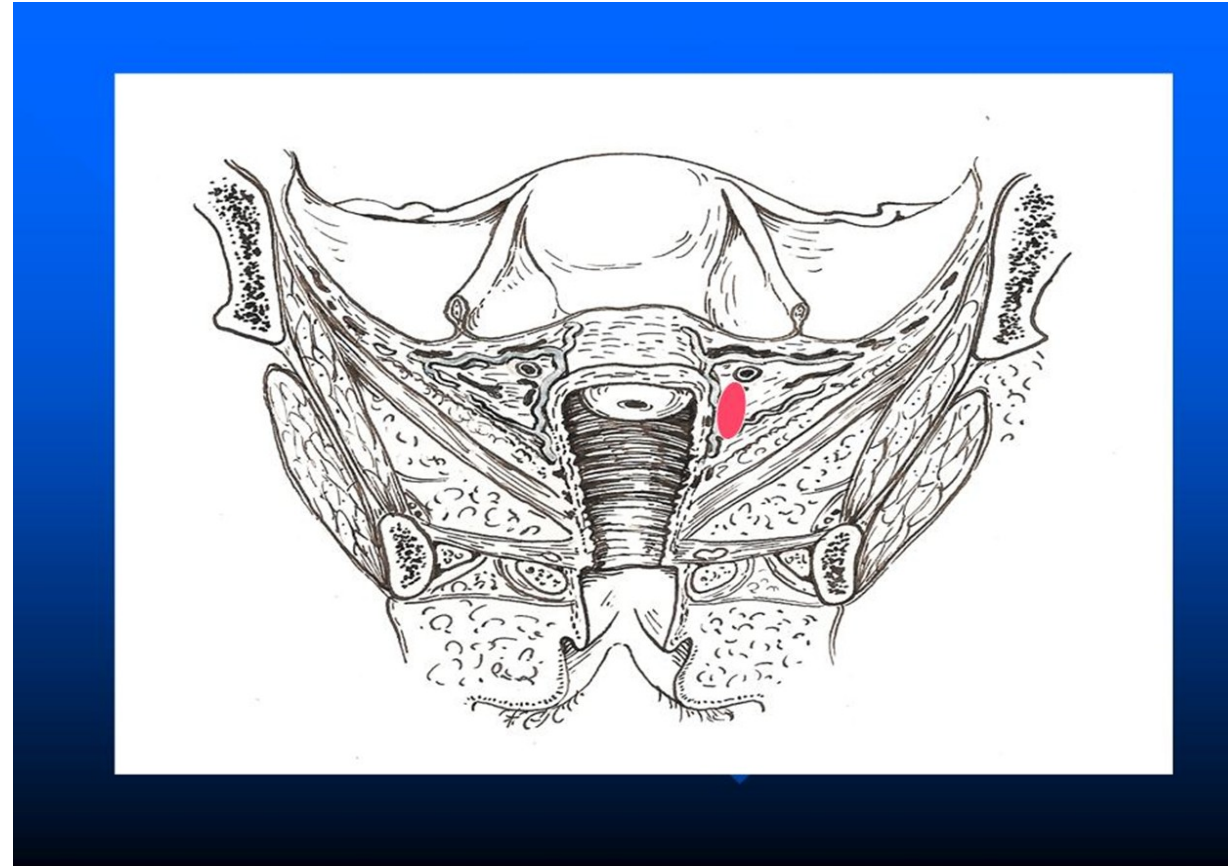


## Radikální hysterektomie - typ B1

### TYP B1

- resekce předních parametrií omezená
- částečná resekce sakrouterinních vazů - zadních parametrií
- resekce laterálních parametrií je omezená
- otevření průběhu ureteru, lateralizace od resekční linie
- žádná resekce kaudálních neurálních komponent
- resekce minimálně 10 mm poševní manžety

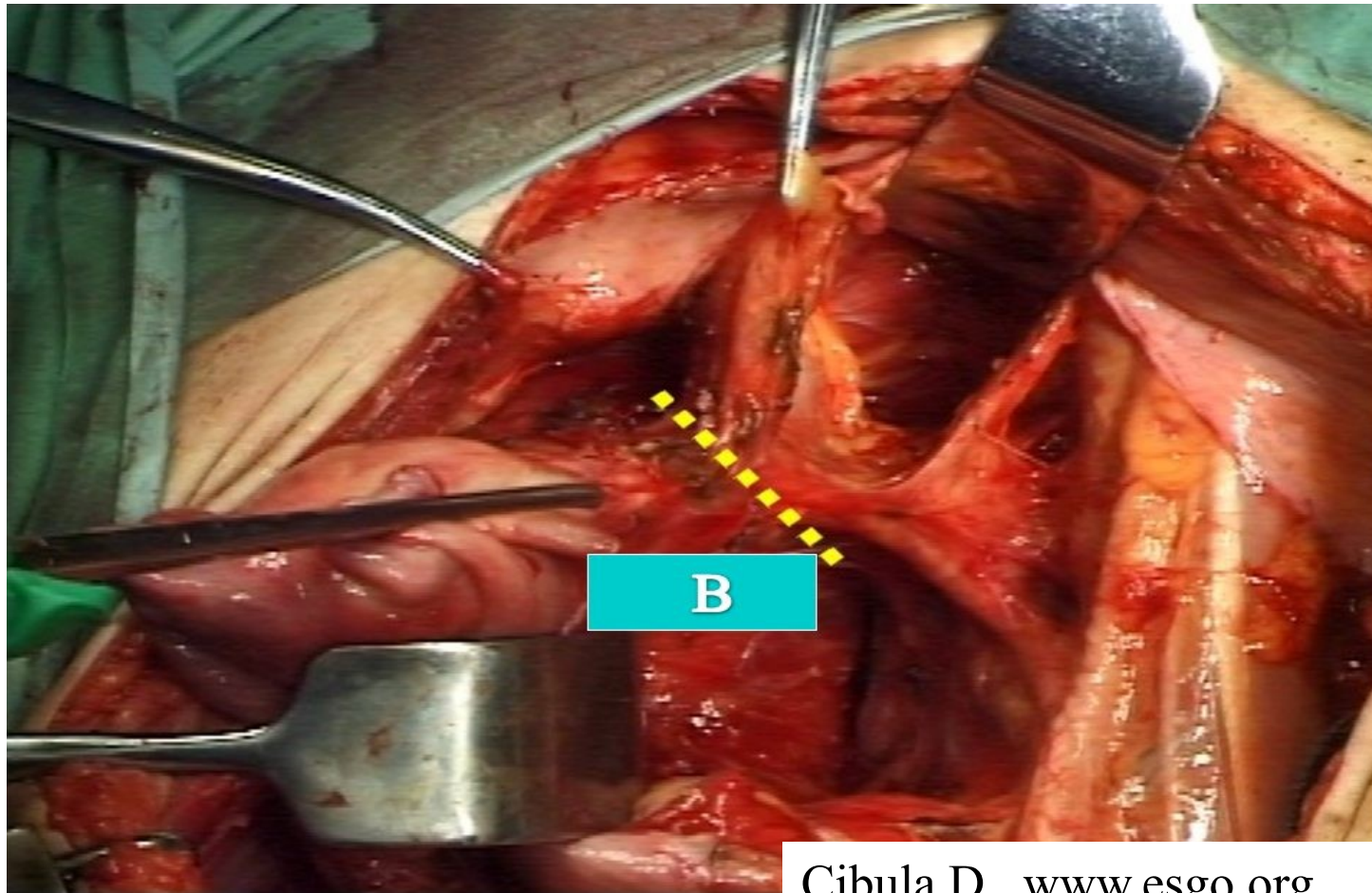
## Radikální hysterektomie - typ B2



### TYP B2

- Idem B1
- + exstirpace laterálních paracervikálních uzlin

# Radikální hysterektomie - typ B - přední a laterální parametria



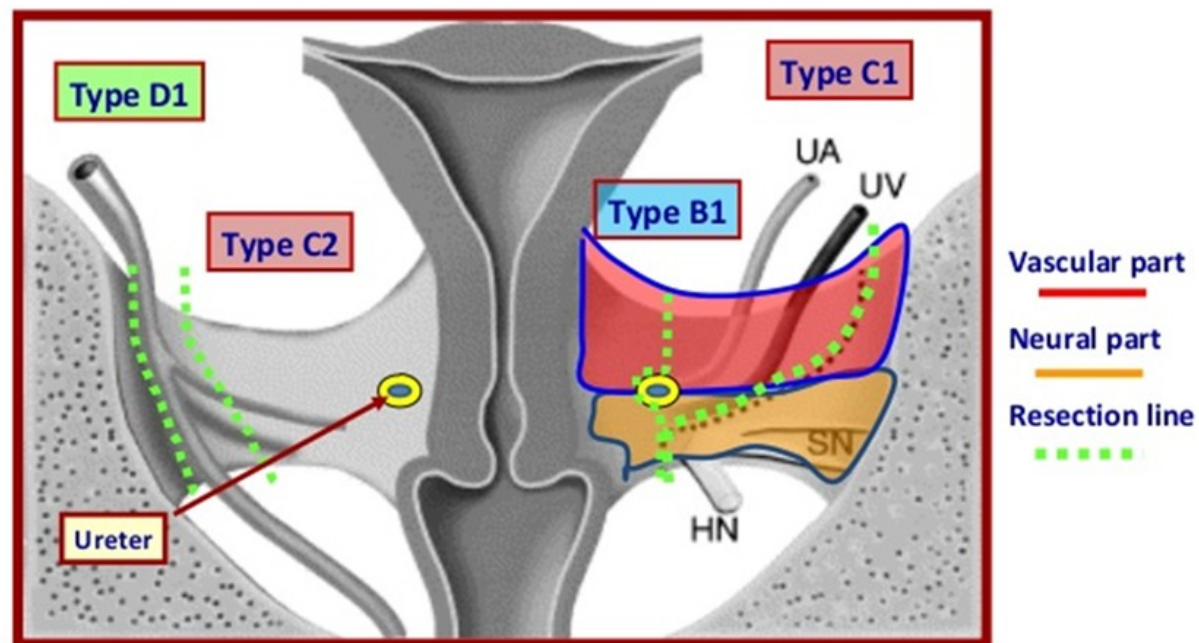
## Radikální hysterektomie - typ C1

### TYP C1 – nerve sparing!

- protěti sakrouterinních ligament na úrovni rekta
- protěti vesikouterinních ligament mezi dělohou a stěnou močového měchýře
- laterální parametria horizontálně resekována u mediální stěny interní ilické žíly
- laterální parametria vertikálně resekována v úrovni hluboké děložní žíly - šetříme hypogastrický plexus!
- poševní manžeta - resekce 15- 20 mm

# Radikální hysterektomie - Querleu-Morrow schéma

Radical Hysterectomy and the Paracervix



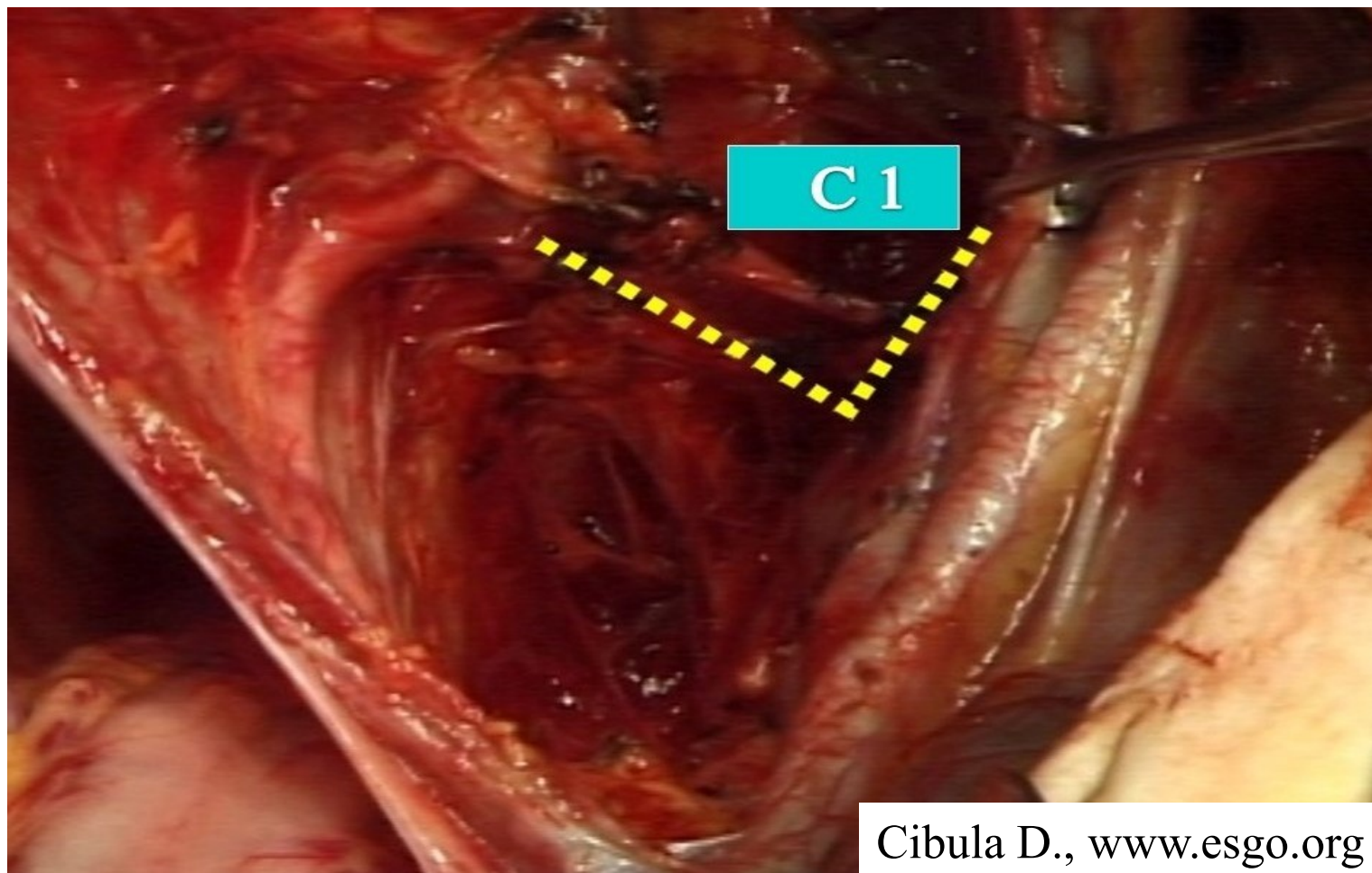
Classification of radical hysterectomy

Denis Querleu, C Paul Morrow

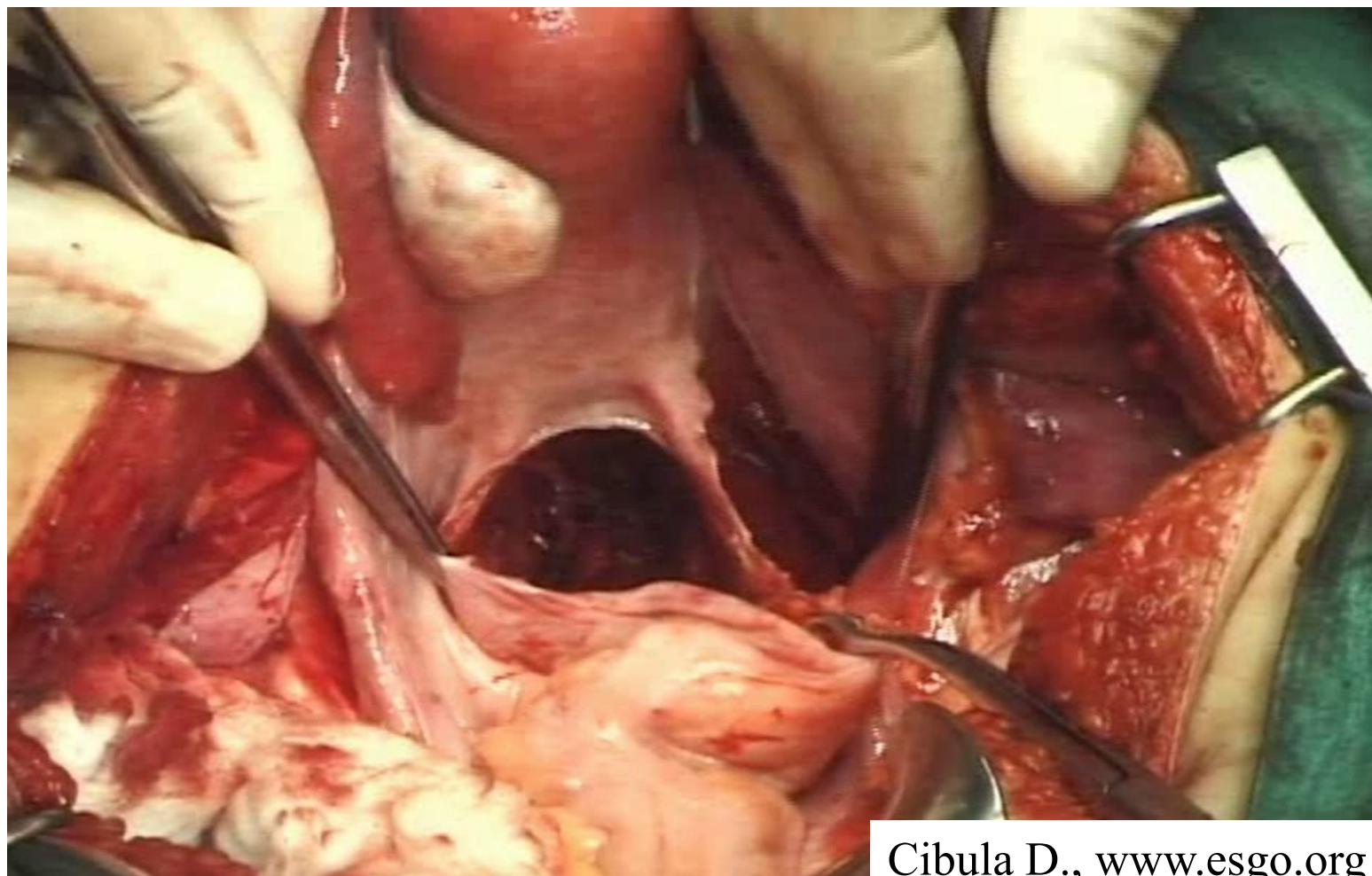
Lancet Oncol; 2008

Da Maas et al.

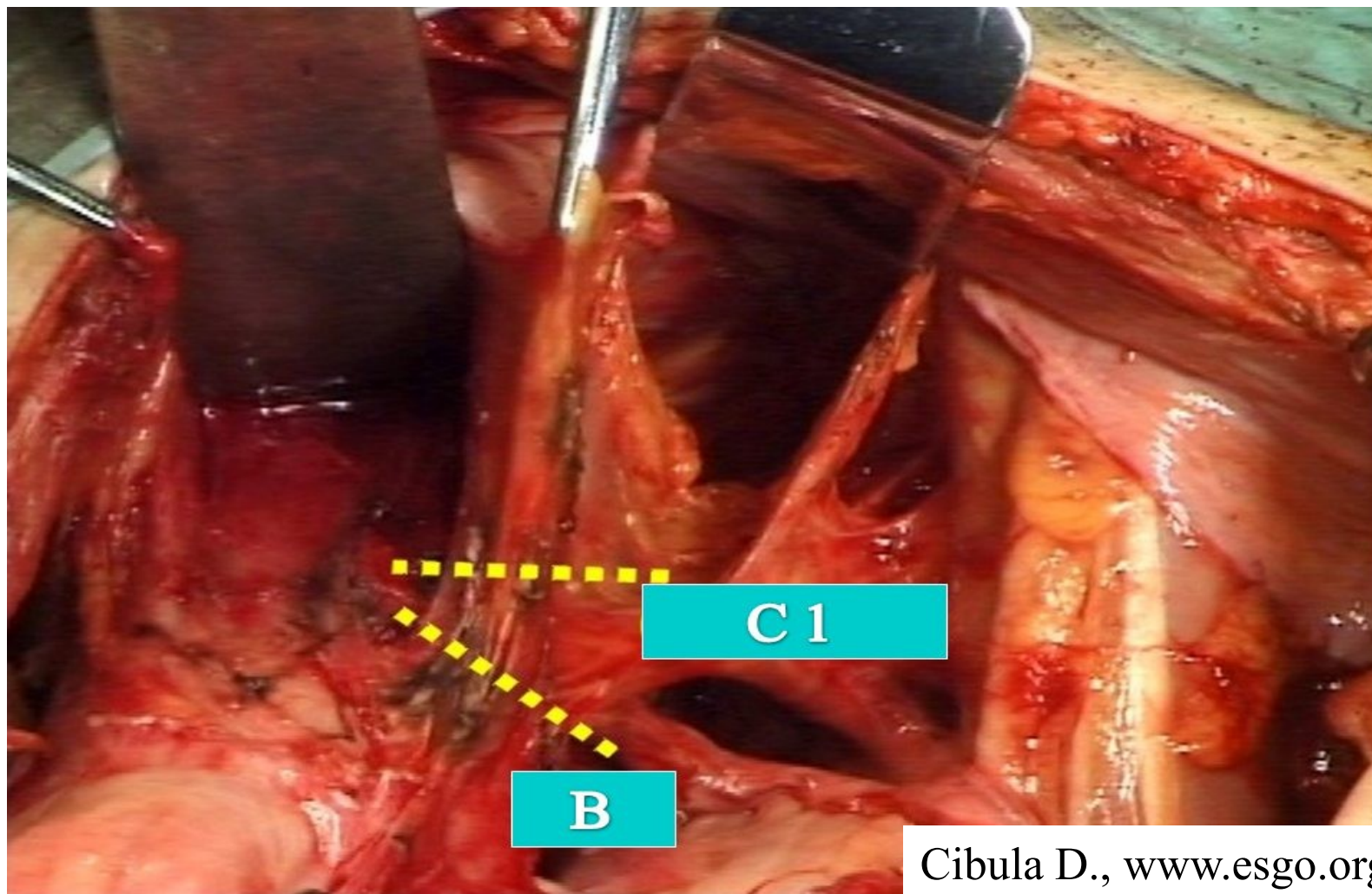
## Radikální hysterektomie - typ C1 - laterální parametria



## Radikální hysterektomie - typ C1 - zadní parametria



# Radikální hysterektomie - typ B, C1 - přední parametria



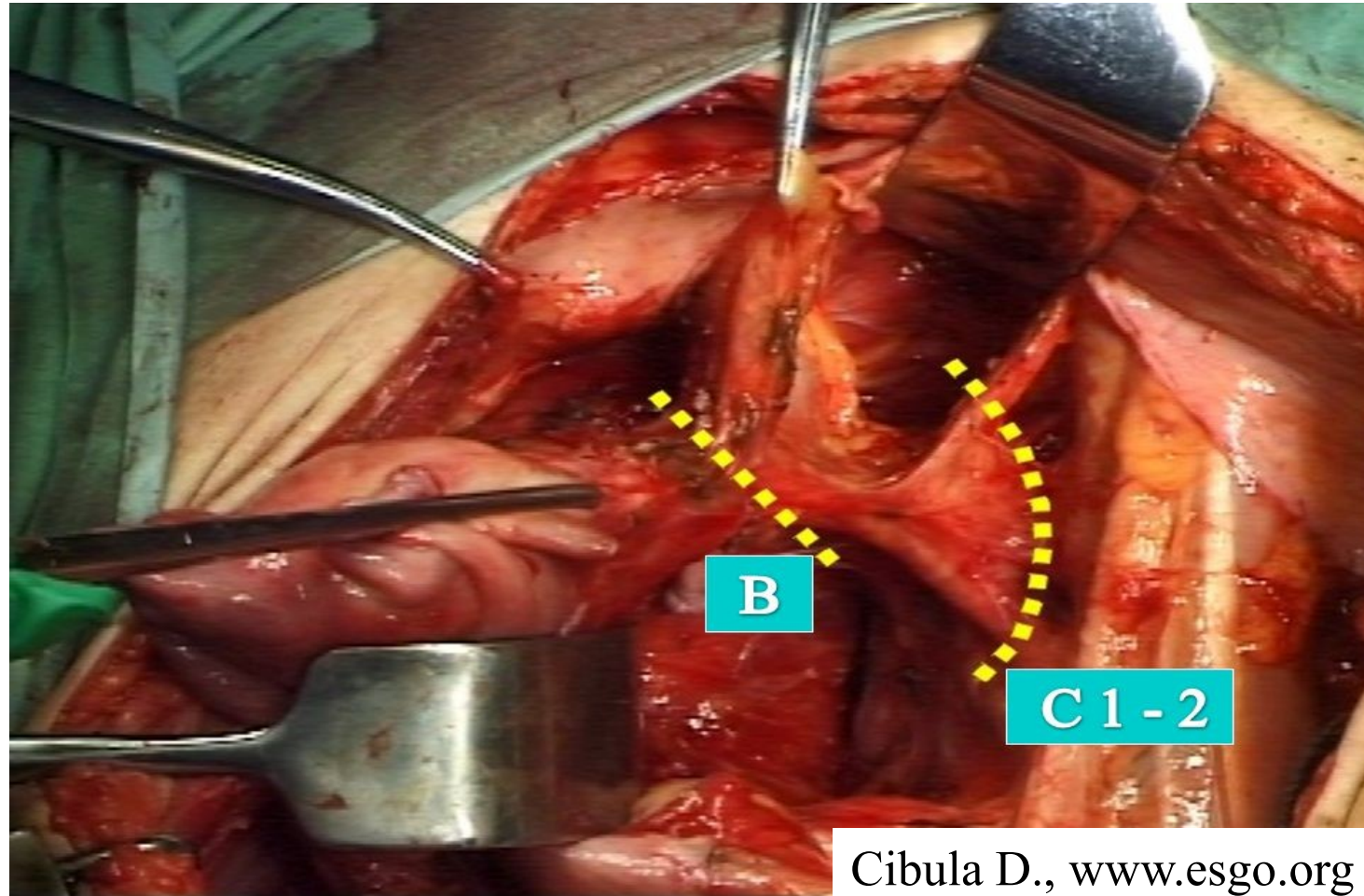


## Radikální hysterektomie - typ C2

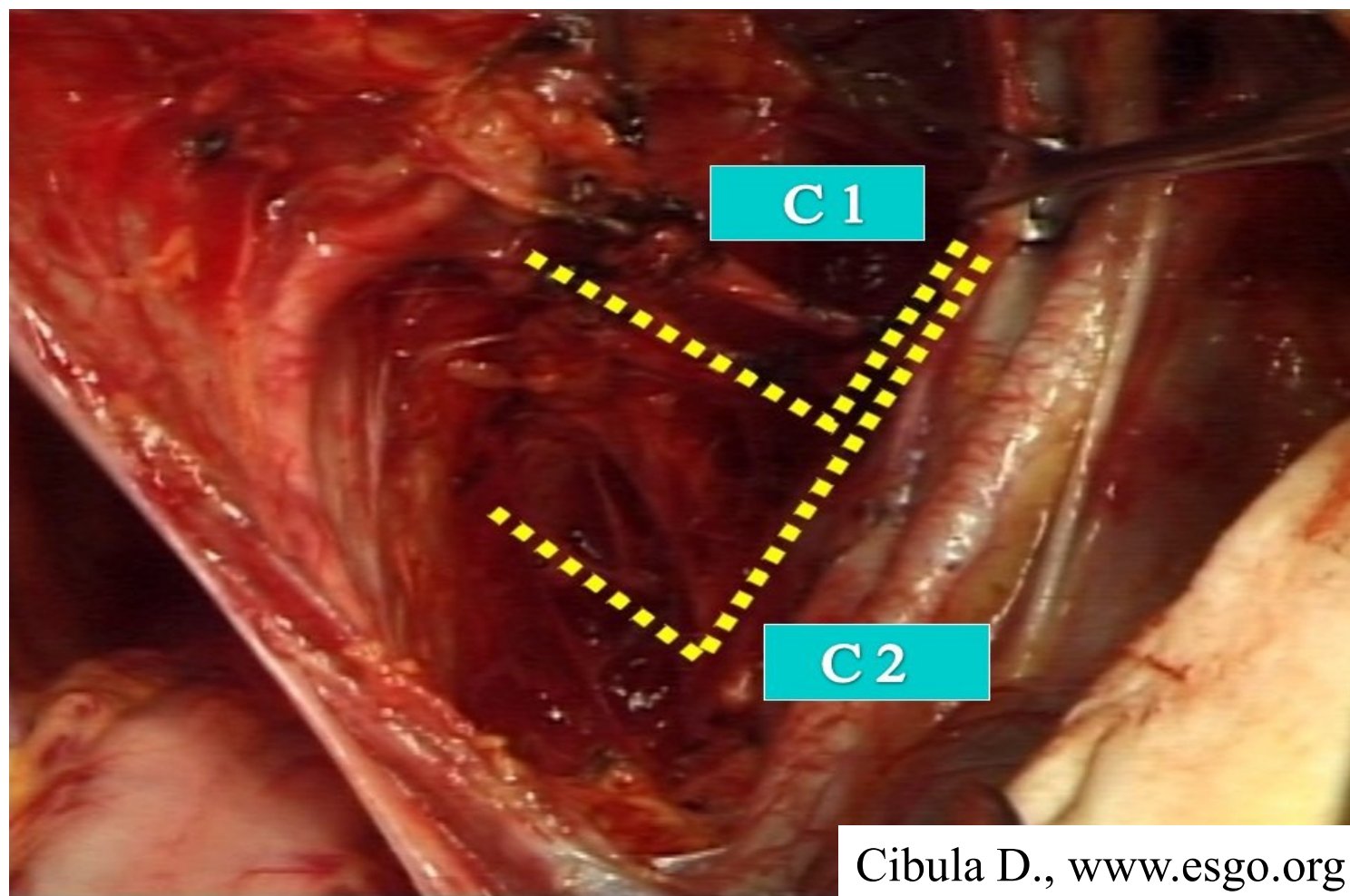
### TYP C2

- protěti sakrouterinních ligament pod úrovní stěny rekta
- protěti vesikouterinních ligament u stěny močového měchýře
- ureter je zcela uvolněn z předních parametrií
- laterální parametria horizontálně resekována u mediální stěny interní ilické žíly
- laterální parametria vertikálně resekována u křížové kosti = resekce hypogastrického plexu

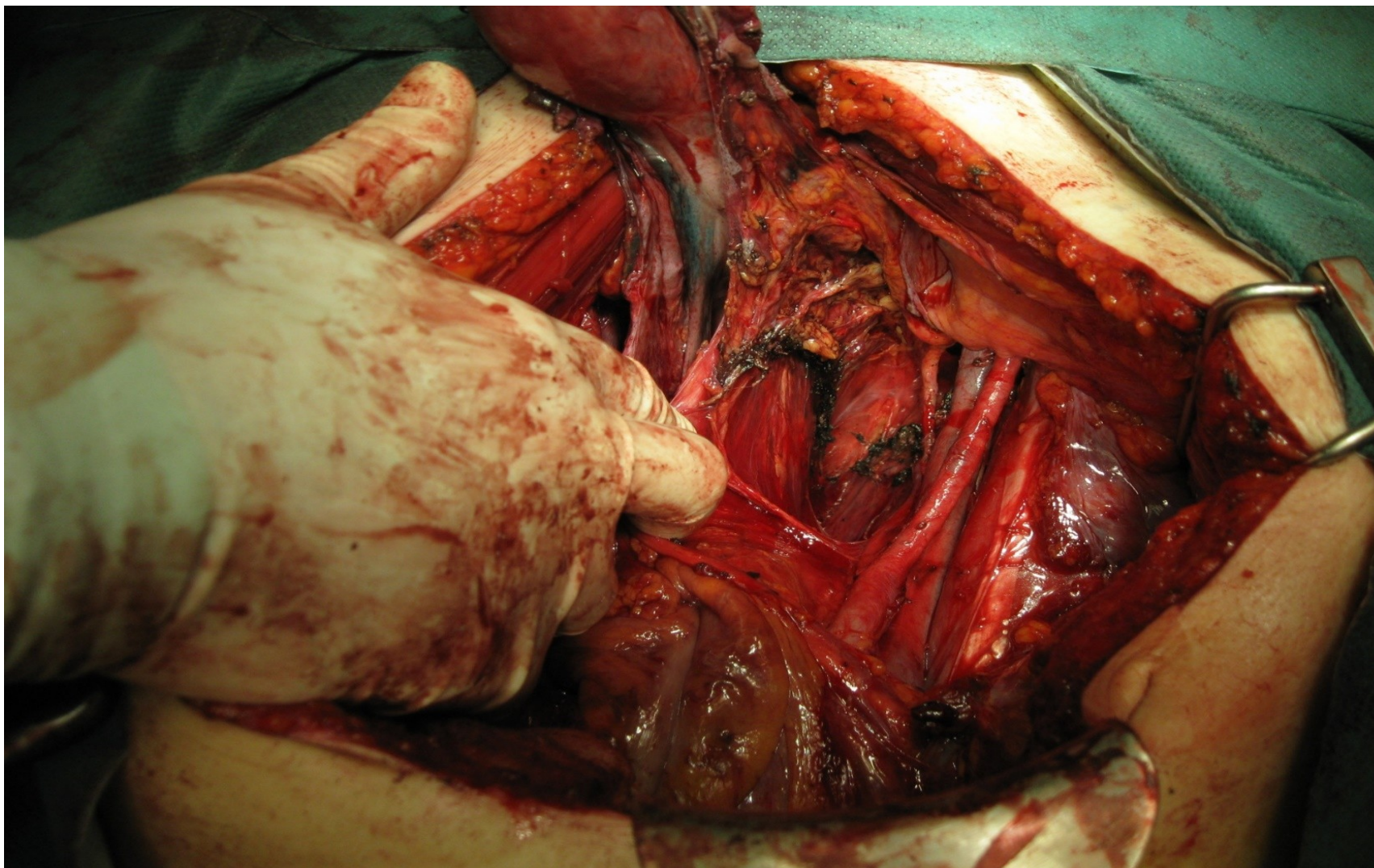
# Radikální hysterektomie - typ B, C - laterální parametria - horizontální úroveň



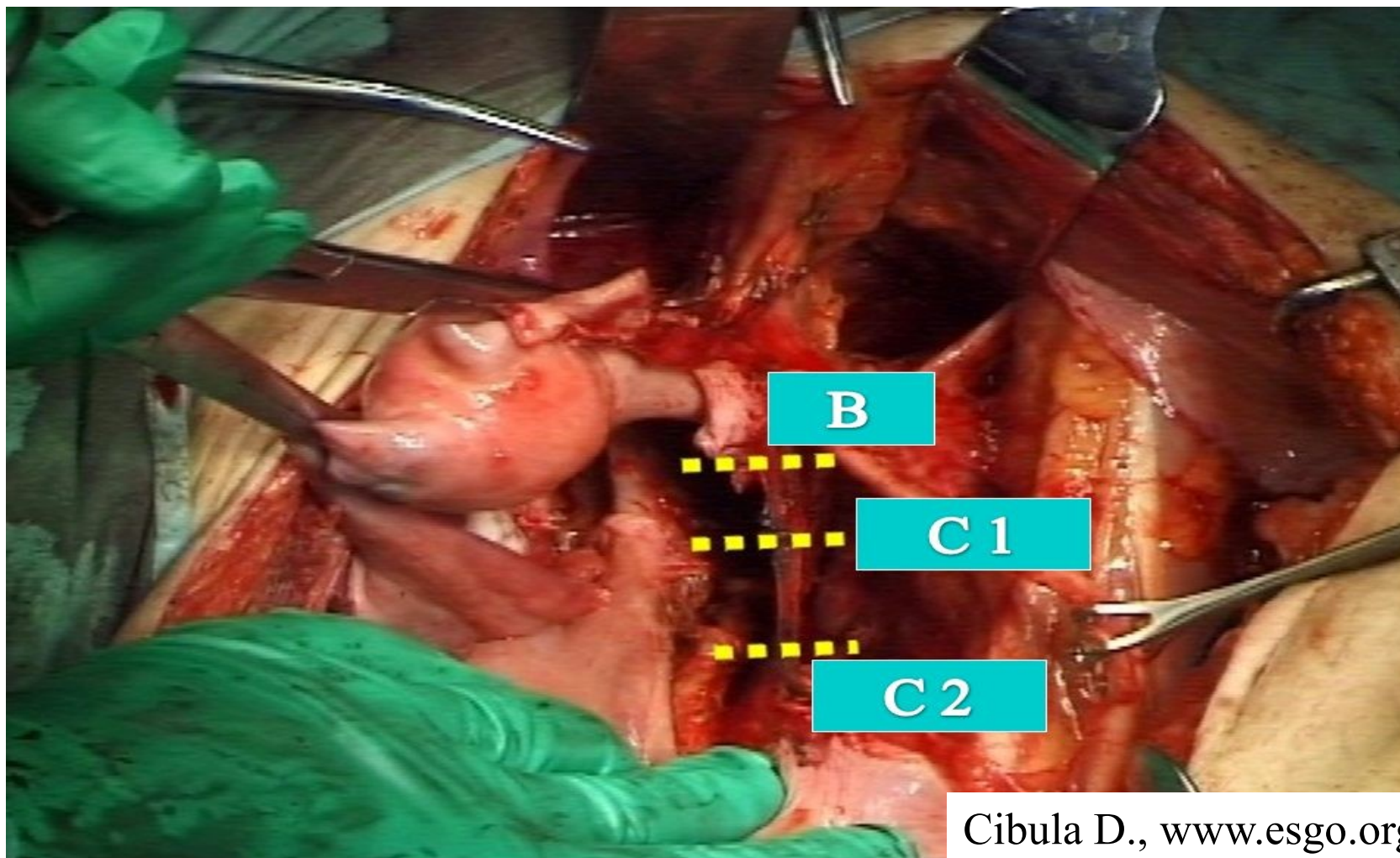
## Radikální hysterektomie - typ C - laterální parametria - vertikální úroveň



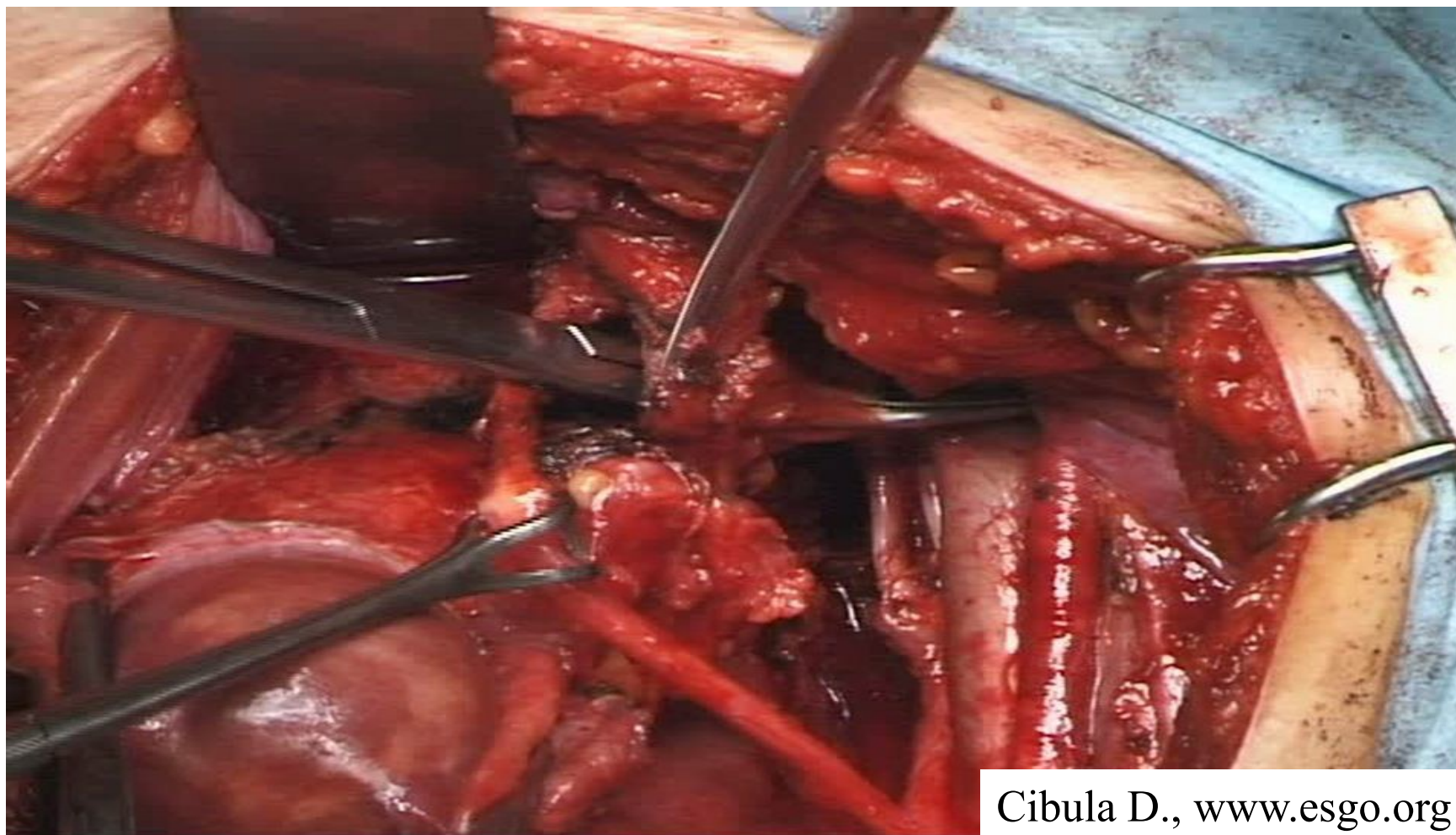
## Radikální hysterektomie - typ C2



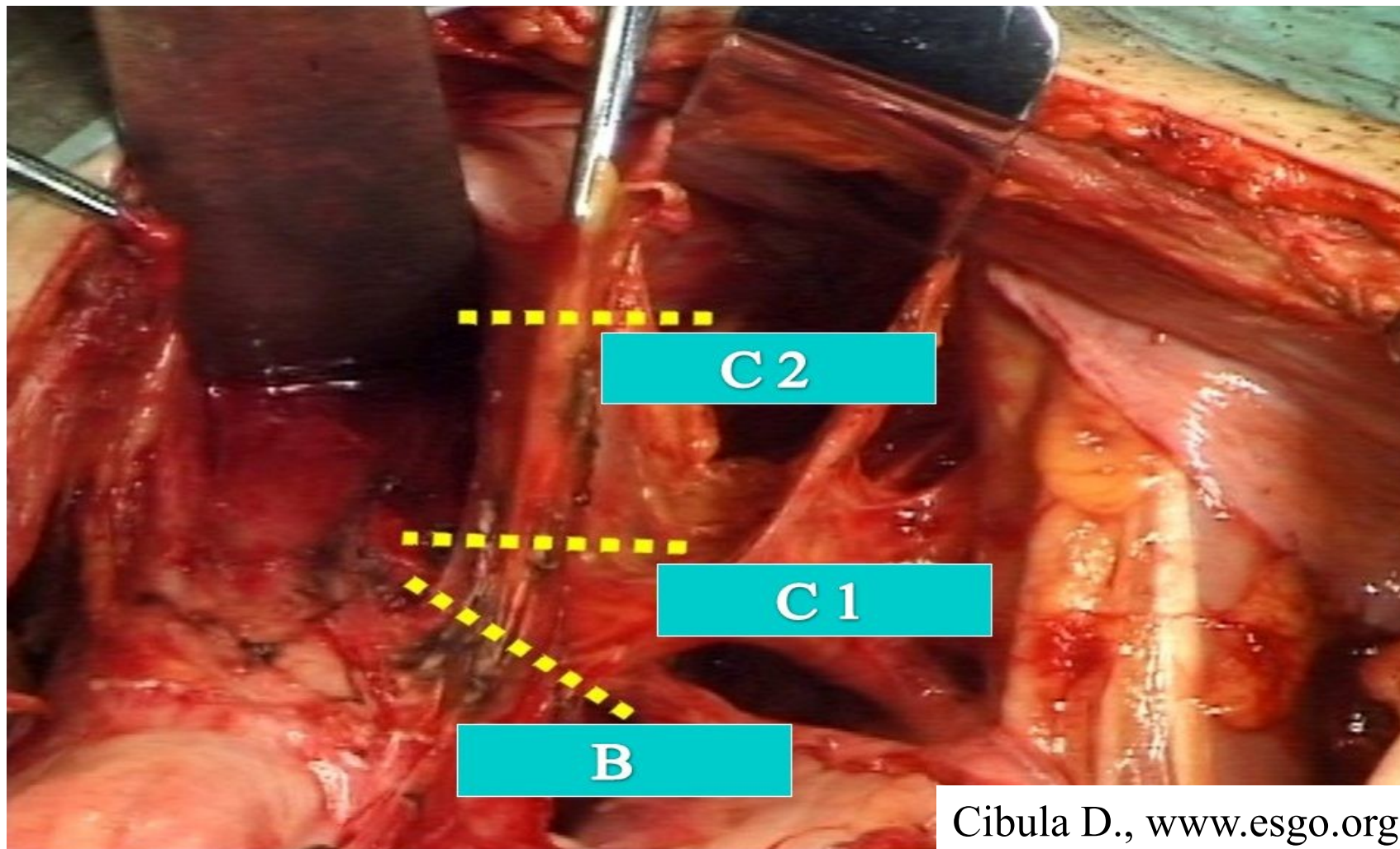
# Radikální hysterektomie - typ B, C - zadní parametria



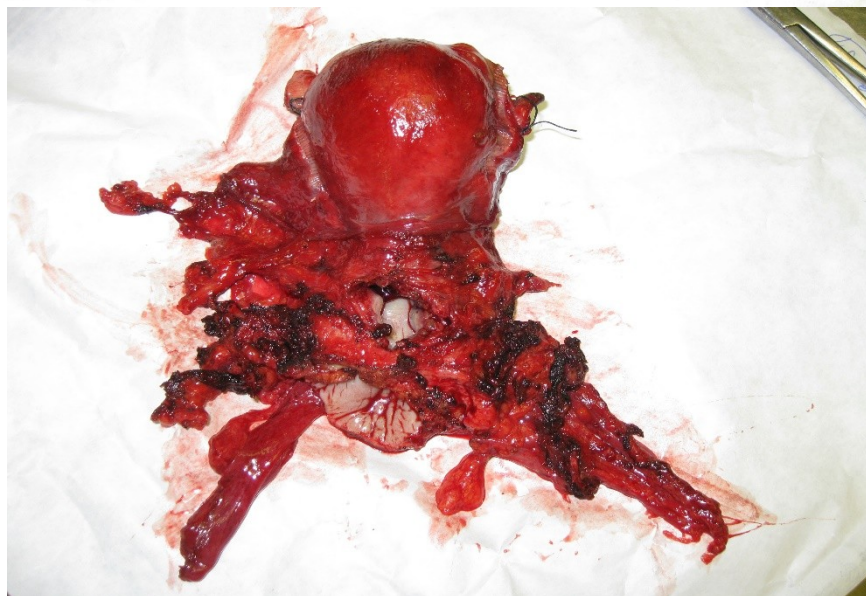
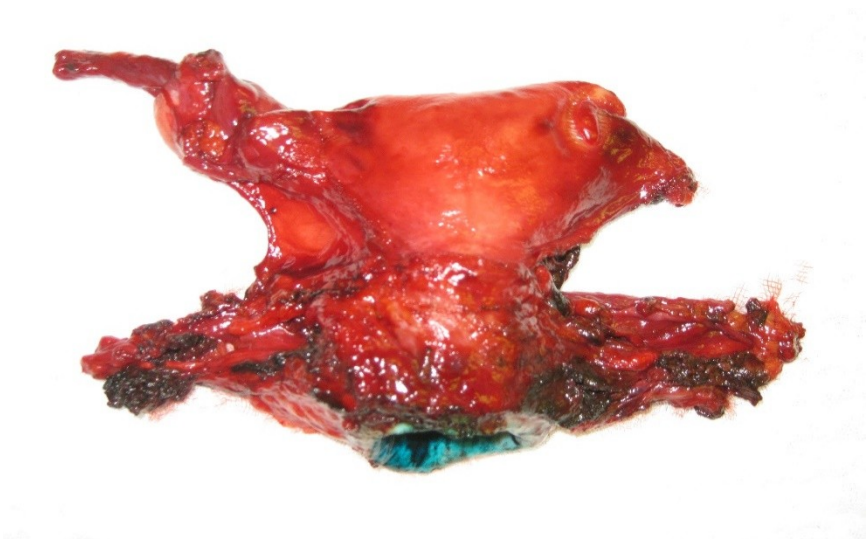
# Radikální hysterektomie - typ C2 - přední parametria



# Radikální hysterektomie - typ B, C - přední parametria



# Radikální hysterektomie - typ C2 preparát

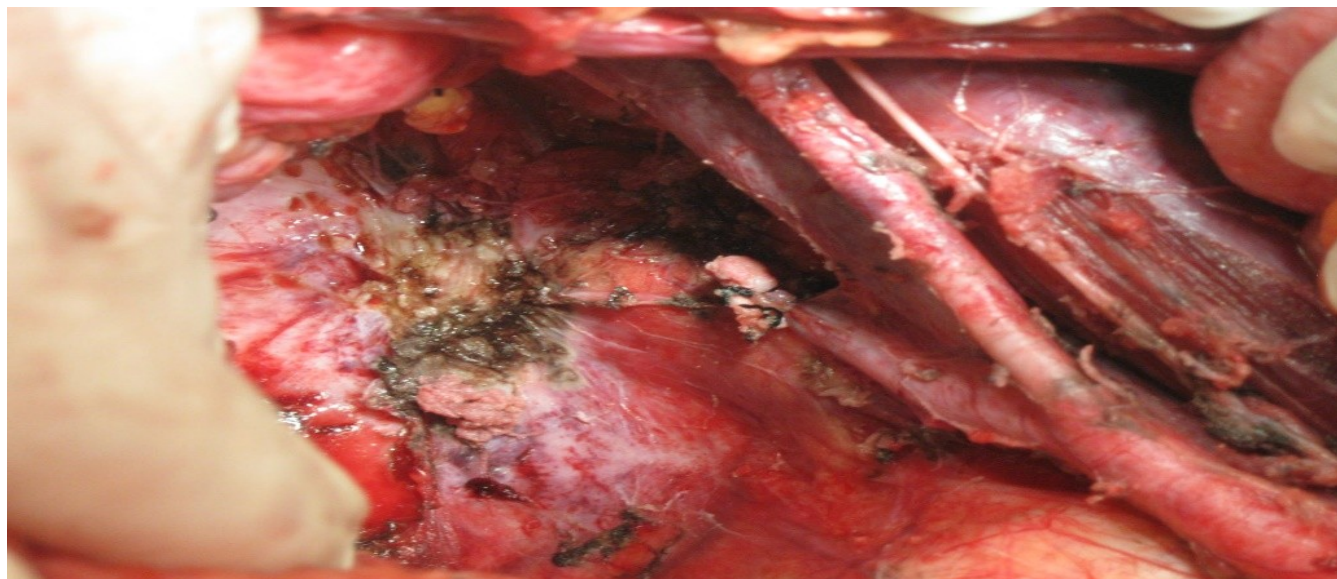




## Radikální hysterektomie - typ D

### TYP D

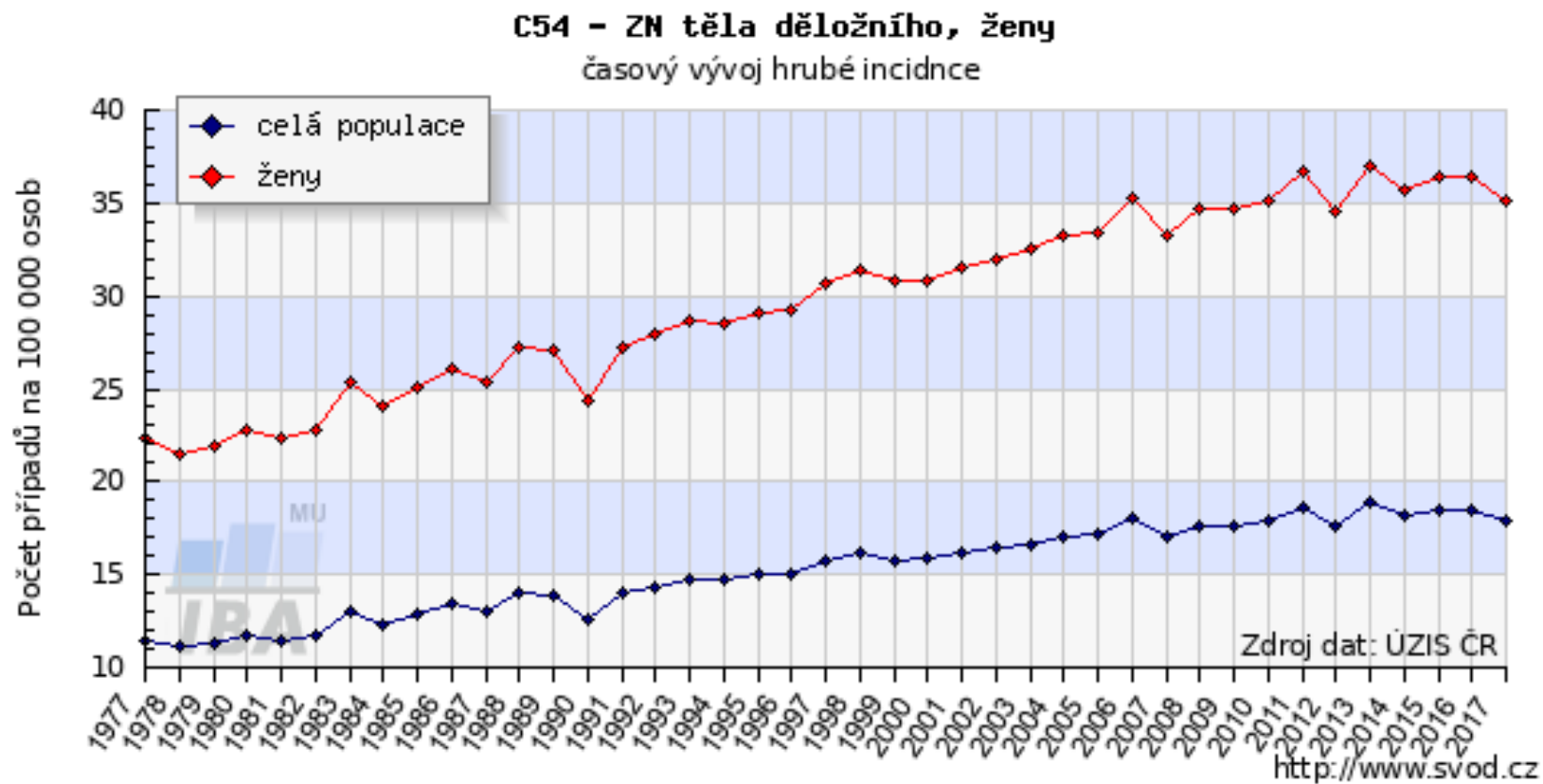
- resekce interních ilických cév

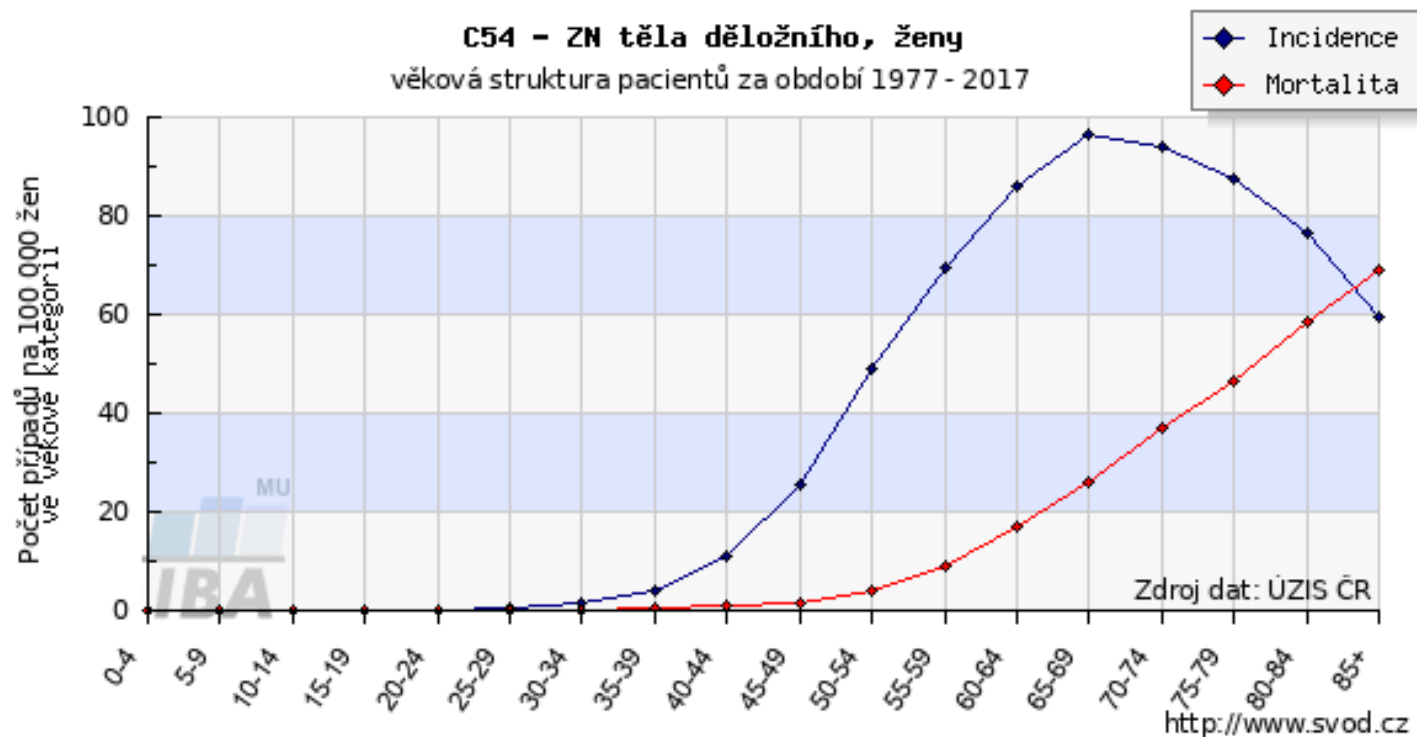


- resekce lumbosakrálního nervového plexu

# **Karcinom těla dělohy**

- 3.-4. nejčastější zhoubný nádor ve světě (prs, kolorektum, plíce)
- absence screeningu (UZ, HSK, cytologie)
- relativně dobrá prognóza, 5 let přežití 75 - 88% stadia IA a IB
- nejčastější gynekologický zhoubný nádor v rozvinutých zemích
- nízká incidence v Africe
- 2x vyšší výskyt u bílé rasy





## Histologické typy

### Epitelové (98%)

- adenokarcinom endometroidní (dlaždicová sl., viloglandulární, sekreční, sertoliformní, mikroglandulární) (78-80%)
- mucinózní (1-9%)
- clear cell karcinom (2%)
- serózní papilární (<10%)
- spinocelulární (<1%)
- neuroendokrinní tumory (LG neuroendok. tumor-karcinoid, HG neuroendok. karcinom – malo a velkobuněčný)
- smíšené (I.+ II. typ)
- smíšený maligní mülleriánský nádor: karcinosarkom*

### Mezenchymální

- leiomyosarkom
- endometriální stromální sarkom (low i high grade)
- nediferencovaný sarkom dělohy (high grade)
- vzácné (rhabdomyosarkom...)

## Typ I

- 80 - 85 % všech případů
- vzniká v terénu hyperplastického endometria
- nejčastější somatické abnormality: mikrosatelitní instabilita (typicky asociovaná s Lynchovým syndromem), mutace PTEN, PIK3CA, PIK3R1, K-ras, geny pro  $\beta$ -catenin (typicky u dlaždicobuněčné diferenciaci)
- typické histologické varianty: low grade endometrioidní karcinom, mucinózní adenokarcinom
- lepší prognóza

## Typ II

- 15-20 % případů
- nejasná etiopatogeneze, vzniká v terénu atrofického endometria, není spjat s hyperestrinismem a hyperplazií endometria, nejsou přítomny rizikové faktory typické pro typ I, není zpravidla hormonální dependence (ER-, PR-)
- horší prognóza než typ I, starší ženy (6. decenium a starší)
- nejčastější somatické abnormality: mutace p53, chromozomální instabilita, v cca 25% amplifikace HER-2
- typické histologické varianty: serózní karcinom, high grade endometrioidní karcinom, světlobuněčný karcinom (clear cell)

## Etiopatogeneze

### ➤ Karcinosarkom (maligní smíšený mülleriánský nádor):

- < 5 % všech nádorů těla děložního
- obsahuje elementy epiteliální i mesenchymální
- vyskytuje se především v menopauze, velmi rychle metastazuje, špatná prognóza (pětileté přežití do 10 %)



## Rizikové faktory

### Typ I:

- věk nad 55 let (riziko stoupá s věkem)
- obezita (BMI  $\geq$  30 zvyšuje riziko vzniku 3-4x)
- časná menarche, pozdní menopauza, nulliparita, anovulace, syndrom polycystických ovarií
- dlouhodobé užívání tamoxifenu
- hypertenze
- diabetes mellitus
- genetické riziko: cca 5 % karcinomů endometria je podmíněno geneticky
  - vyskytuje se o 10-20 let dříve než u sporadických forem
- v případě Lynchova syndrom II (tj. HNPCC = hereditární nepolypozní kolorektální karcinom) je 30-60 % riziko Ca endometria. Ca endometria zpravidla předchází
- manifestaci kolorektálního karcinomu

### Typ II:

- nejasná etiopatogeneze

## Protektivní faktory

- multiparita RR 0,5 (po 1. porodu poloviční riziko ve srovnání s nuliparou)
- vegetariánství, dostatek vitamínu A a C
- kombinovaná HAK po 5 letech RR 0,5 (efekt přetrvává 10-15 let)
- kouření cigaret RR 0,5-0,7
- IUS – Mirena, RR 0,6
- fyzická aktivita

## Hyperplazie endometria - progresse do karcinomu

- simplexní hyperplazie.....1 %
- komplexní hyperplazie.....3 %

- simplexní atypická hyperplazie..... 8 %
- komplexní atypická hyperplazie.....29-40 %

### Prekancerozy

- serózní intraepiteliální karcinom (pro serózní a světlobuněčný karcinom, typ II)

TNM klasifikace	FIGO stadium	
T1 T1a T1b	I IA <sup>1)</sup> IB	Nádor omezen na tělo dělohy <sup>1)</sup> nádor omezen na endometrium nebo postihuje méně než 1/2 myometria nádor postihuje 1/2 či více myometria
T2	II	nádor postihuje cervikální stroma, nešíří se však mimo dělohu
T3 a/nebo N1 T3a T3b	III IIIA IIIB	lokální a/nebo regionální šíření specifikované níže: nádor postihuje serózu těla děložního nebo adnexa (přímým šířením či metastázami) postižení pochvy nebo parametrií (přímým šířením nebo metastázami)
N1  T4 M1	IIIC IIIC1 IIIC2  IVA  IVB	metastázy do pánevních nebo paraaortálních mízních uzlin <sup>2)</sup> metastázy do pánevních mízních uzlin metastázy do paraaortálních mízních uzlin s metastázami nebo bez metastáz do pánevních mízních uzlin  nádor postihuje sliznici močového měchýře /sliznici střeva <sup>3)</sup> vzdálené metastázy
<p><u>Poznámky:</u></p> <p><sup>1)</sup> Samotné postižení endocervikálních žlázek je nyní považováno za stadium I.</p> <p><sup>2)</sup> Pozitivní cytologie musí být uváděna samostatně, bez změny stadia.</p> <p><sup>3)</sup> Přítomnost bulozního edému sliznice m.m. není dostatečným důkazem pro klasifikaci T4. Léze by měla být biopticky potvrzena.</p>		

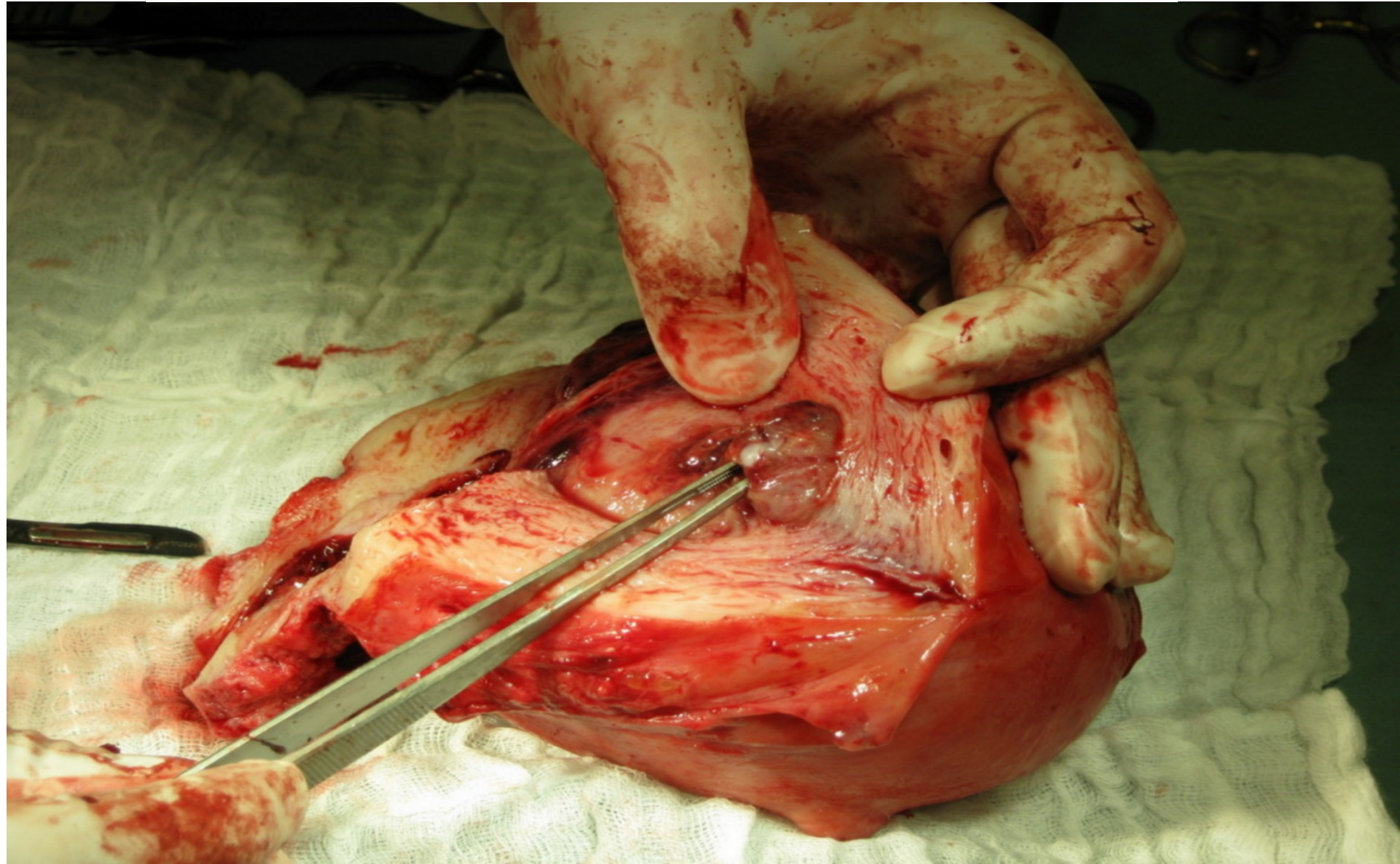
## Prognostické faktory

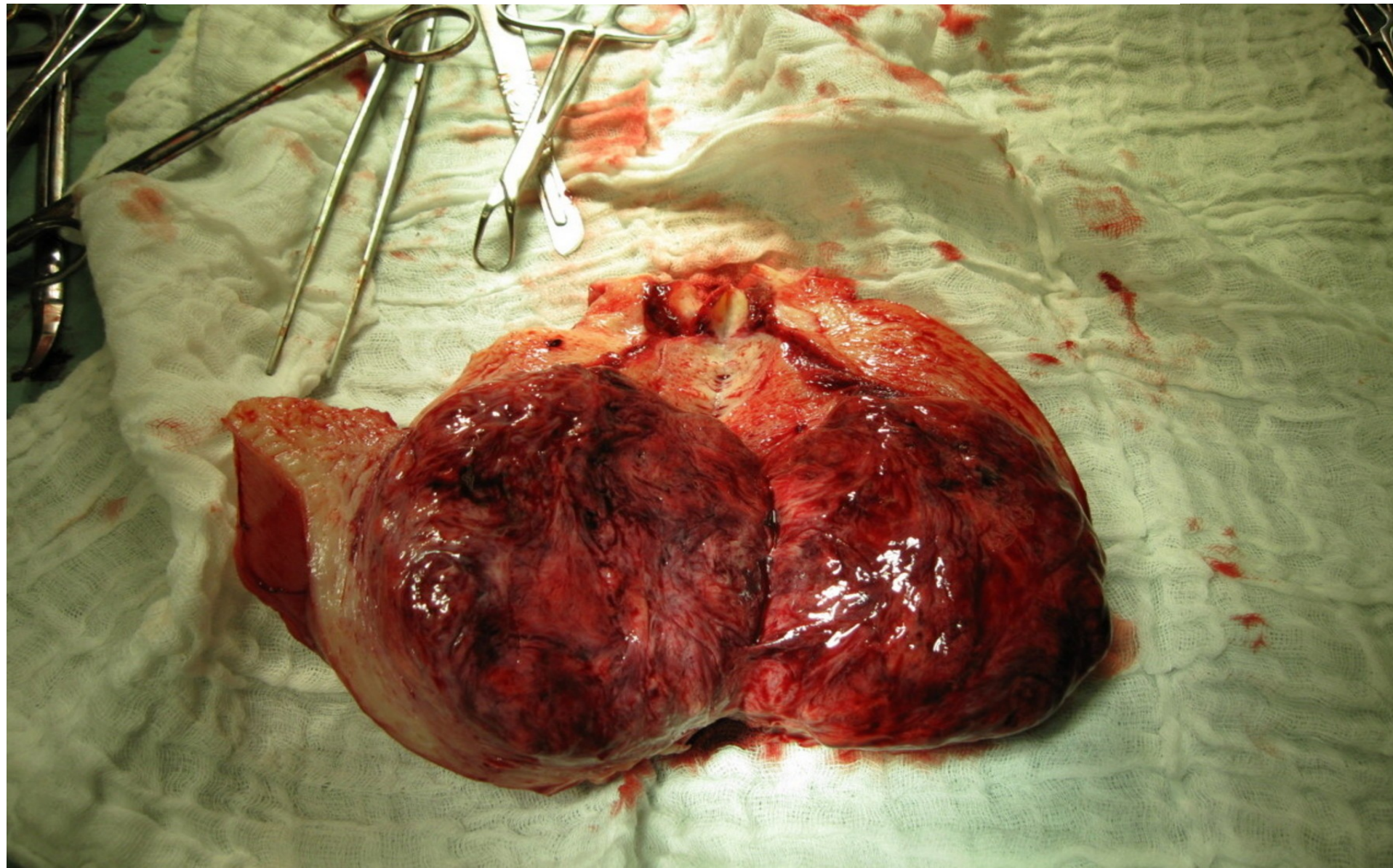
- stadium onemocnění (FIGO, TNM)
- kvalita chirurgického zákroku
- negativní prognostické faktory: postižení lymfatických uzlin (počet, velikost), extrauterinní šíření, hloubka invaze do myometria, postižení hrdla děložního, velikost tumoru nad 2cm, lymfangioinvaze
- pozitivita L1CAM, ztráta ER,PR, mutace p53
- histologický typ horší prognóza: typ II (pětileté přežití 58 % ve srovnání s 83 % u typu I)
- další negativní prognostické faktory: věk nad 60 let, radioterapie jako primární metoda léčby
- pozitivní prognostické faktory: pozitivita progesteronových receptorů (typ I), výrazná lymfoplazmocelulární infiltrace

- S přihlédnutím ke známým **prognostickým parametrům** je možné rozdělit I. stadium do 3 kategorií s odlišným terapeutickým přístupem (mj. ESGO i ESMO guidelines).
- **Nízké riziko:** stadium IA, grade 1-2, typ I (endometrioidní)
- **Střední riziko:** stadium IA, grade 3, typ I (endometrioidní typ)
- stadium IB, grade 1-2, typ I (endometrioidní typ)
- **Vysoké riziko:** stadium IB, grade 3, typ I (endometrioidní typ)
- jiná histologie než typ I

#### Základní dělení ve vztahu k rozsahu operačního výkonu

- **Low risk** - nízké riziko
- **High risk** - střední a vysok







Prognóza 5 let přežití dle jednotlivých stádií

Stadium	Pětileté přežití
I	78 – 90 %
II	74 %
III	36 – 57 %
IV	20 %

# Klinická symptomatologie

## Časná stádia

- nepravidelné krvácení (menoaktivní období)
- postmenopauzální metroragie
- výtok

## Pokročilá stádia

- pelvalgie
- sakralgie
- hematurie
- enterorrhagie

Asymptomatické pacientky (UZ diagnostika)

# Diagnostika

## Neexistence screeningové metody !!

- **Prebioptické metody**
  - ultrazvuk
  - cytodiagnostické metody
- **Bioptické metody**
  - aspirační pipela
  - kyretáž
  - hysteroskopická cílená biopsie

## Staging

### Obligatorní

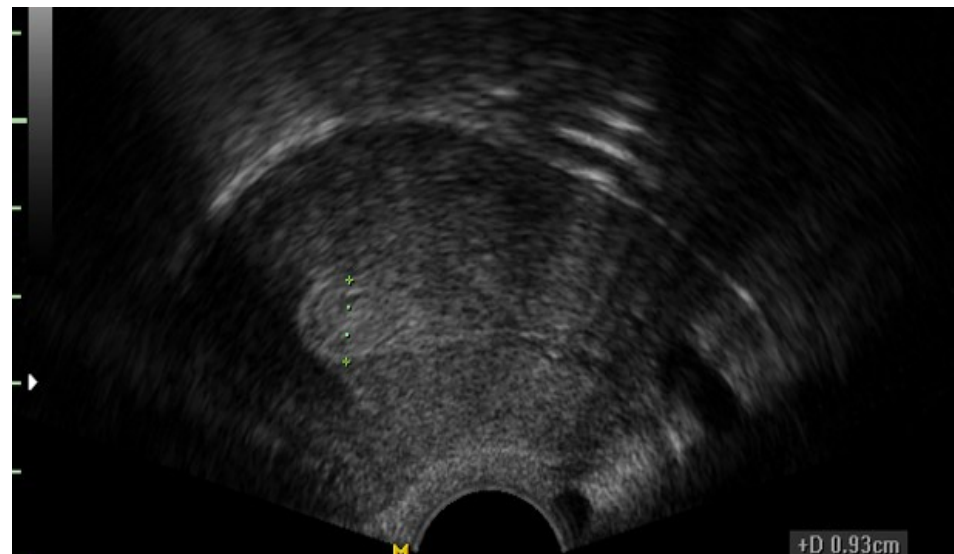
- Gynekologické vyšetření
- Expertní UZ vyšetření břicha a pánve
- RTG plic
- Laboratorní + interní vyšetření

### Fakultativní

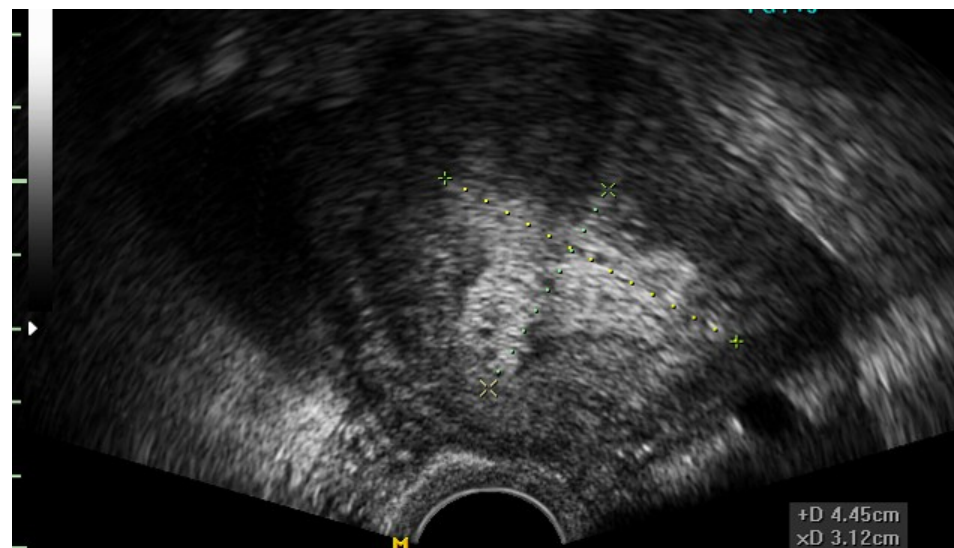
- MR břicha a pánve (ev. PET/MR, PET/CT)
- Cystoskopie
- Rektoskopie (kolonoskopie)
- Nádorové markery (CA125, HE4)

Expertní ultrazvuková diagnostika

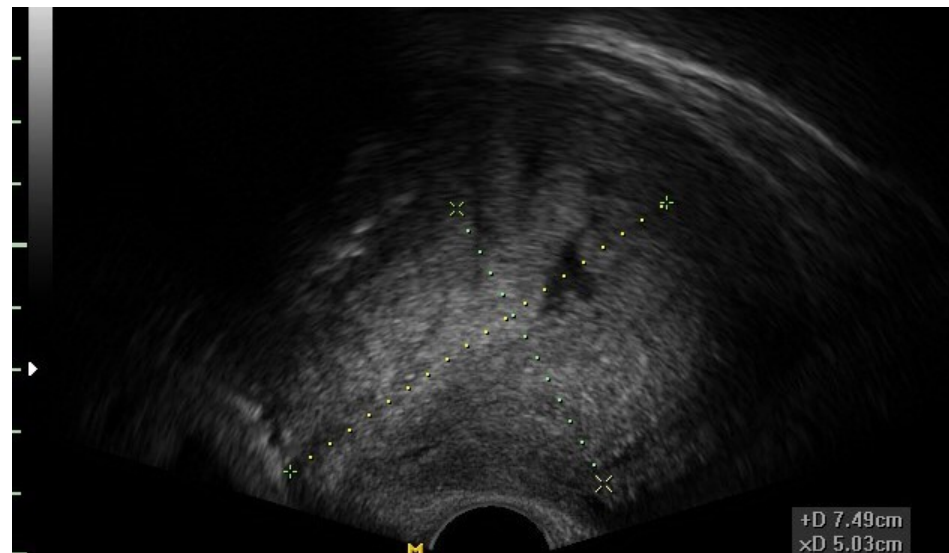
Nádor v polypu bez  
invaze myometria



Nádor s invazí  
myometria  
nedosahující poloviny  
tloušťky



Nádor invadující přes  
polovinu síly myometria



Hluboko invadující  
nádor s vysokým  
barevným obsahem -  
color Doppler



## Terapie

- Operační léčba - metoda volby
- Radioterapie
- Chemoterapie - pokročilá stádia
- Hormonoterapie - léčba recidiv

## Operační léčba

Low risk - Hysterektomie + bilaterální adnexektomie

High risk - Hysterektomie + bilaterální adnexektomie +  
aortopelvická lymfadenektomie (+ infrakolická  
omentektomie u serózního histotypu)

Pokročilá stádia - cytoredukční operace, vč. pánevní  
exenterace u stádia IVA

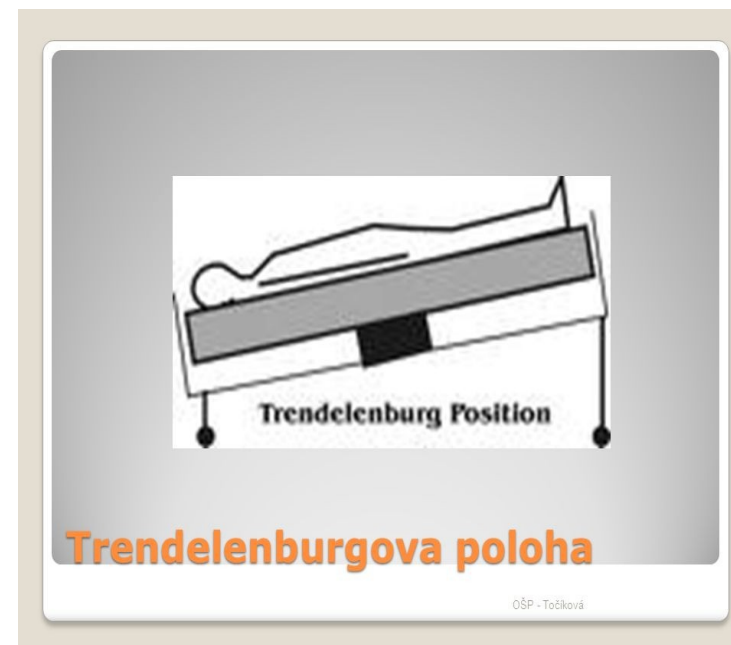


# Operační léčba

## Operační přístupy

### Miniinvazivní (laparoskopický, robotický)

- low risk pacientky
- selektované high risk pacientky (bez limitace věkem a komorbiditymi vzhledem k nutnosti hluboké Trendelenburgovy polohy)

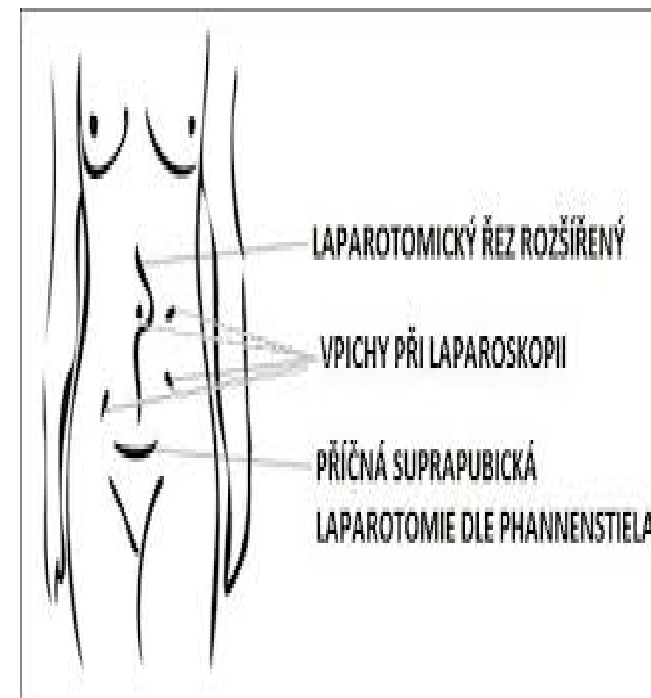


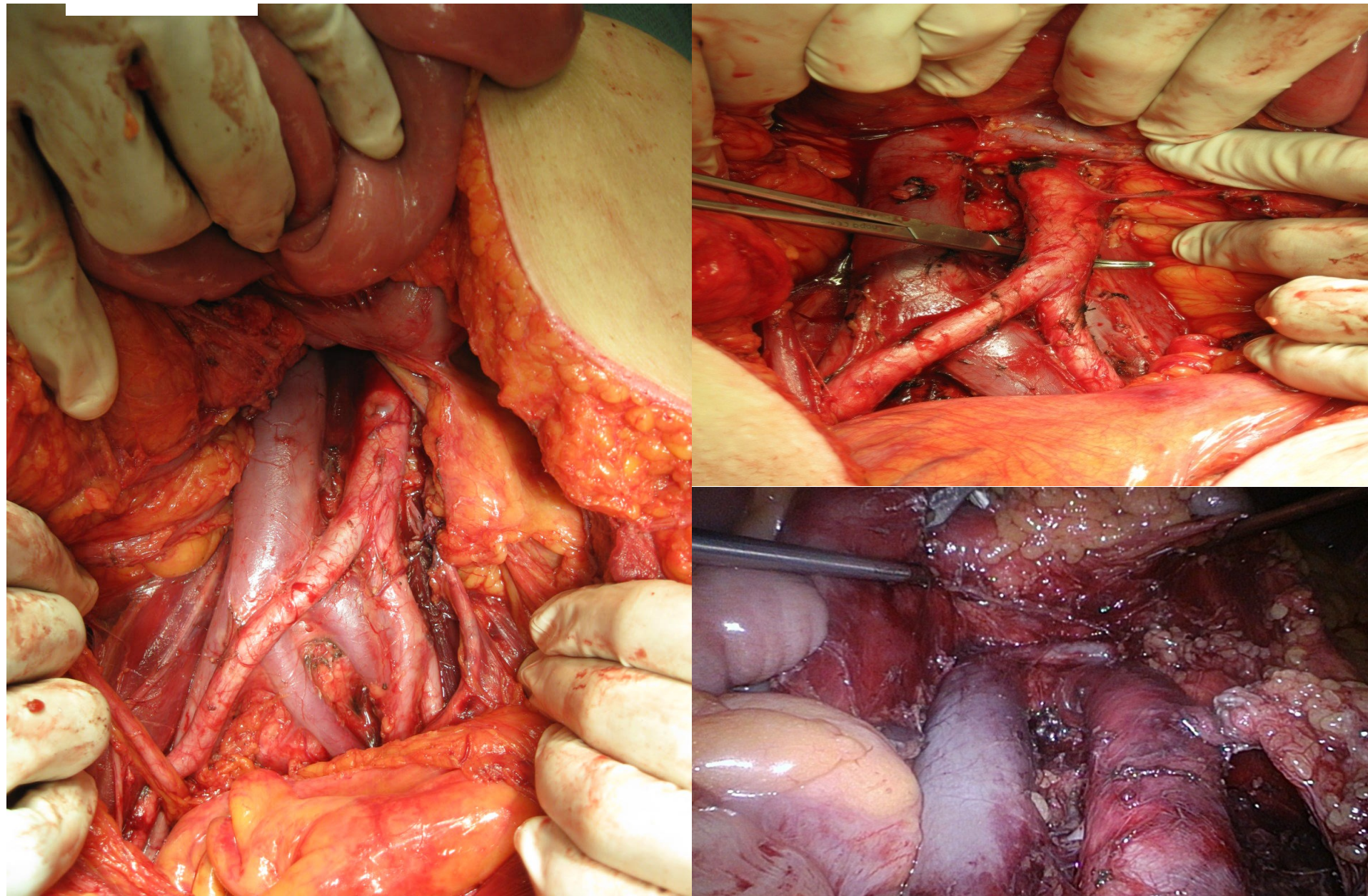
# Operační léčba

## Operační přístupy

### Laparotomický

- pacientky s kontraindikací miniinvazivního přístupu (komorbidity, rozsah nemoci)
  - suprapubický řez - low risk
  - střední laparotomie - high risk, pokročilá stádia





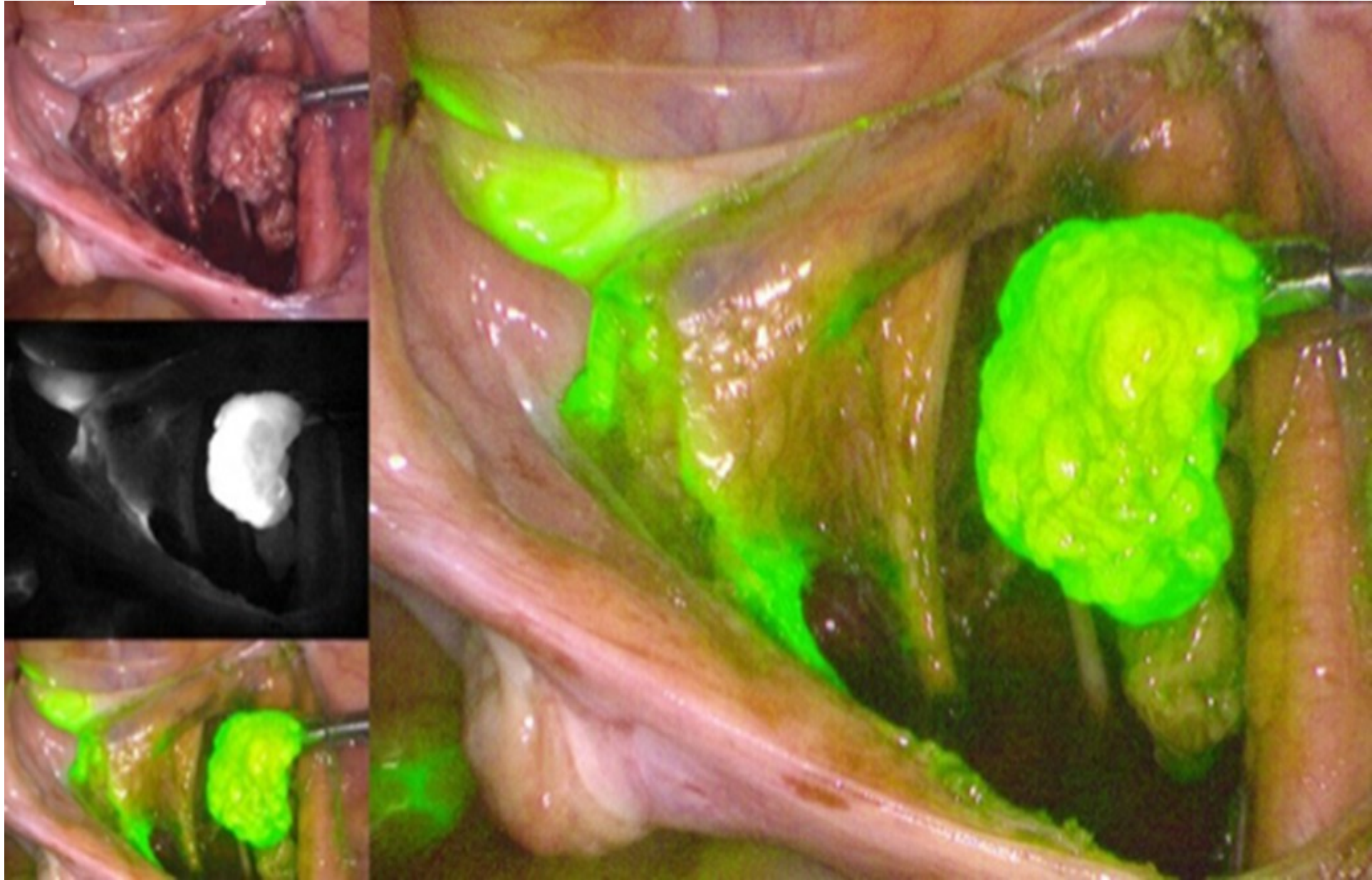
## Operační léčba

- high risk - přes 50% uzliny negativní
- **pozitivita lymfatických uzlin**
  - : 50% oblast pánevní
  - : 30% současné postižení pelvických a paraaortálních uzlin
  - : 20% izolované postižení paraaortálních uzlin

**PROSTOR PRO ROZVOJ METODIKY DETEKCE SENTINELOVÉ  
UZLINY**

## Metody DETEKCE SENTINELOVÉ UZLINY

- subserózní aplikace do myometria
  - hysteroskopická aplikace peritumorózně  
do subendometriální vrstvy
  - **intracervikální aplikace (PREFERENCE !)**
- : technika „dvojitá detekce“ - radiofarmakum +  
+ modré barvivo x ICG (indocyanin green)



**M U N I  
M E D**

**Gynekologicko-porodnická klinika  
Lékařské fakulty MU a FN Brno  
Přednosta: doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.**



# **Karcinom vulvy a pochvy**

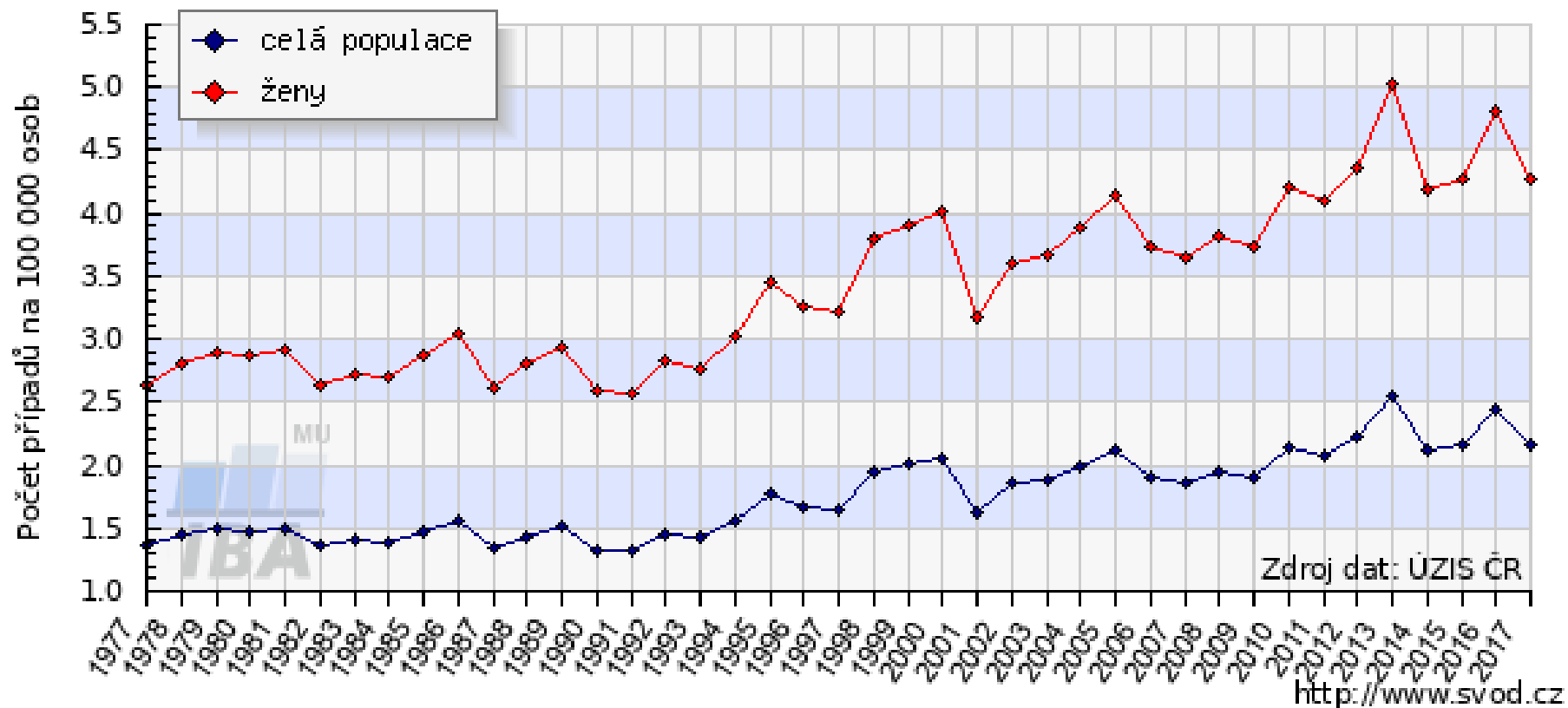
**Gynekologie a porodnictví - přednášky**

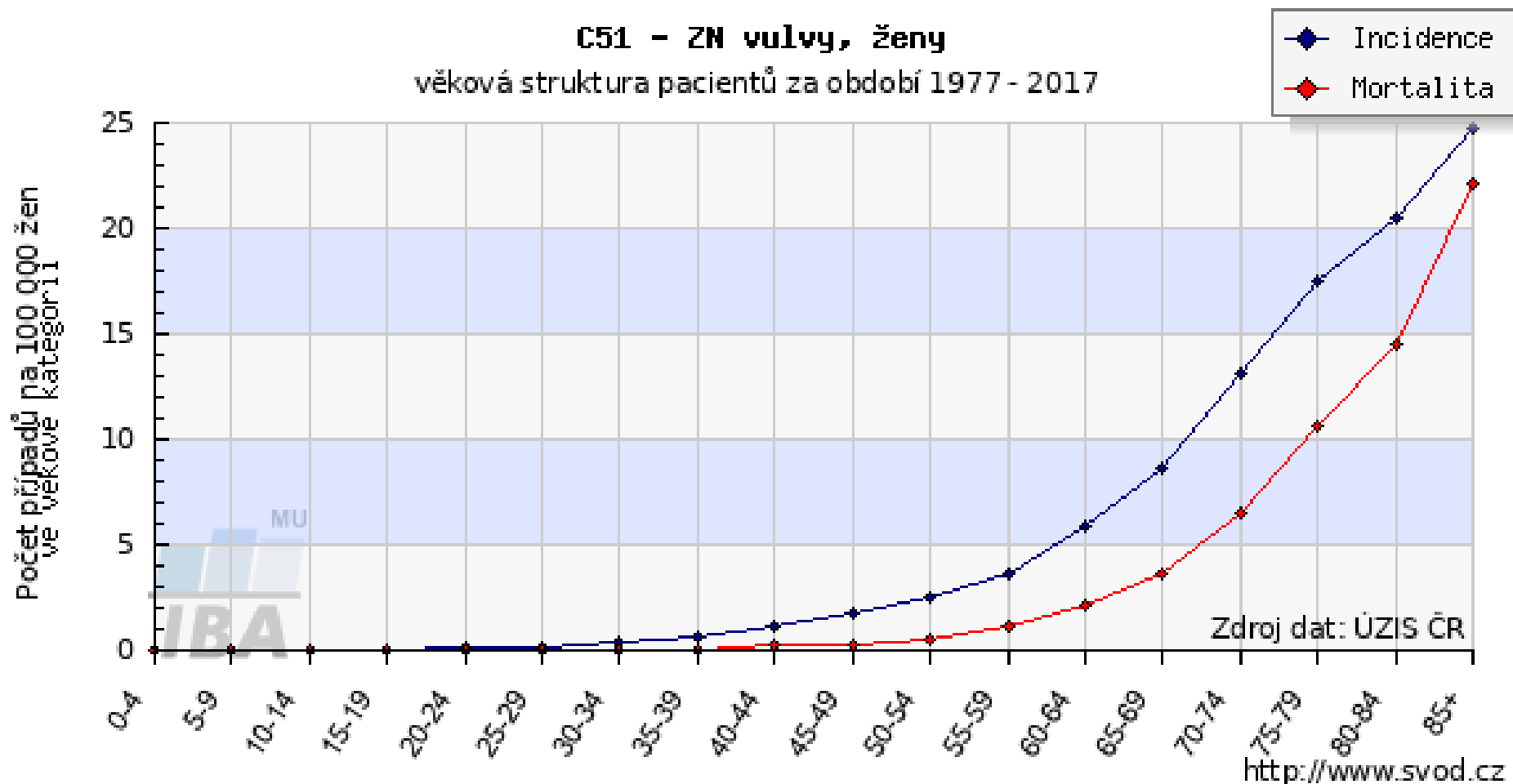
**2020**

- incidence 3-4/100tis. žen/rok
- průměrný věk v době diagnózy 65 - 75 let
- VIN - průměrný věk v době diagnózy 45 - 55 let
- 3-5% gynekologických malignit



C51 - ZM vulvy, ženy  
časový vývoj hrubé incidence





➤ Maligní epitelové nádory

- dlaždicový epitel - spinocelulární a jeho varianty (90 %), bazaliom
- žlázo­vý epitel - adenokarcinom (2-3%) - z bartholiniho žlázy, vestibulárních žlázek, periuretrální Skeneho žlázy, anogenitální mammary like žlázy, Pagetova choroba, nádory z kožních adnex (potní, mazové žlázy)

➤ Maligní mezenchymové nádory

- leiomyosarkom, embryonální rhabdomyosarkom, alveolární sarkom měkkých tkání

➤ Maligní melanom (2-10 %)

**Rizikové faktory, etiopatogeneze**

	Typ I	Typ II
Věk	35-65	55-85
HR HPV+	více než 60 %	méně než 15 %
Možné preexistující léze	VIN 2, 3	dermatózy vulvy
Typ VIN	klasický (nediferencovaný)- kondylomatozní, bazaloidní	diferencovaný
Anamnéza kondylomat, STD	silná asociace	slabá asociace
Kouření	silná asociace	slabá asociace
Koincidence s CIN	častá	ne
Histol. typ karcinomu	bazaloidní, kondylomatozní, verukozní spinoCA	keratinizující spinoCA
Charakter léze	multifokální	unifokální

### Spinocelulární karcinom

- velikost ( $\geq 4$ cm), hloubka stromální invaze ( $> 5$  mm), volný resekční okraj  $< 8$  mm), postižení střední linie, přítomnost LVSI, stav regionálních mízních uzlin, vč. prorůstání přes pouzdro při metastatickém postižení, stádium FIGO
- typ nádoru (horší - typ II - vliv věku a celkového stavu - PS), aneuploidie nádoru, lymfoplasmocytární infiltrace nádoru, prognostický vliv mikrometastáz v SNB nebo ostatních regionálních uzlinách?

### Melanom

- velikost a hloubka invaze do jednotlivých kožních vrstev (stadia dle Clarka I-V nebo invaze hodnocená v milimetrech dle Breslowa)

TNM		FIGO
<b>T1</b>	<b>omezen na vulvu / perineum</b>	I
T1a	stromální invaze $\leq 1,0$ mm a léze $\leq 2$ cm, bez postižení regionálních uzlin	IA
T1b	stromální invaze $> 1,0$ mm nebo léze $> 2$ cm, bez postižení regionálních uzlin	IB
<b>T2</b>	<b>jakákoliv velikost tumoru šířící se na dolní část uretry, dolní část pochvy, anus, bez postižení regionálních inguino-femorálních uzlin</b>	II
<b>T3</b>	<b>jakákoliv velikost tumoru s/nebo bez šíření se na dolní část uretry, dolní část pochvy, na anus, s postižením regionálních inguino-femorálních uzlin</b>	III
T3a	(i) 1 meta v reg.uzlinách $\leq 5$ mm (ii) 1-2 meta v reg.uzlinách $> 5$ mm	IIIA
T3b	(i) 2 a více meta v reg.uzlin. $\leq 5$ mm (ii) 3 a více meta v reg.uzlin. $> 5$ mm	IIIB
T3c	pozitivní uzlina(y) s extrakapsulárním šířením	IIIC
<b>T4</b>	<b>postižení horních 2/3 uretry, horních 2/3 pochvy nebo vzdálené struktury</b>	IV
T4a	tumor zasahuje jakýkoliv z následujících orgánů (i) horní část uretry a/nebo sliznice pochvy, močového měchýře, rektální sliznice nebo fixován k pánevním kostem nebo (ii) fixované nebo ulcerované inguino-femorální uzliny	IVA
T4b	jakékoliv vzdálené metastázy včetně pánevních uzlin	IVB

**N** – standard je 6 a více uzlin, minimální riziko postižení lymfatických uzlin pouze u invaze do 1,0 mm!

**M** – vzdálené metastázy jsou nejčastěji pánevní mízní uzliny

## Prognóza 5 let přežití dle jednotlivých stádií

Stádium	% přežívajících pacientek
I	91
II	81
III	48
IV	15

## Klinická symptomatologie

- časná stádia asymptomatická
- pruritus
- vulvodynie
- krváčení





## Diagnostika

- Gynekologické vyšetření, vč. rektovaginálního + VULVOSKOPIE
- Biopsie - punch biopsie
  - cílená excize



## Staging

### Obligatorní

- Gynekologické vyšetření (vč. vulvoskopie)
- Expertní UZ vyšetření břicha, pánve, třísel
- RTG plic
- Laboratorní + interní vyšetření

### Fakultativní

- MR břicha a pánve (ev. PET/MR, PET/CT)
- Cystoskopie
- Rektoskopie
- Nádorové markery (SCCA, CA125)

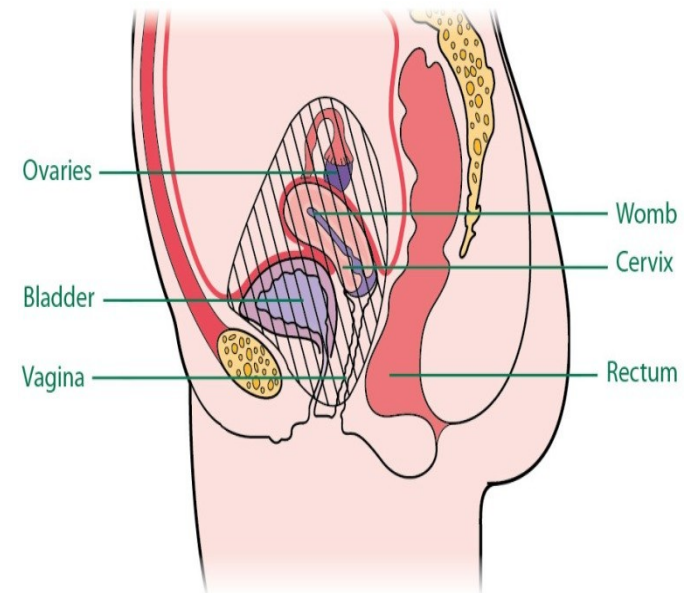
- Operační léčba
- Radioterapie (dominantně adjuvantní, primární při kontraindikaci operace)
- Chemoradioterapie (lokálně pokročilá stádia, vč. neoadjuvatního konceptu)
- Primární chemoterapie (metastatická forma nemoci)

## Operační terapie

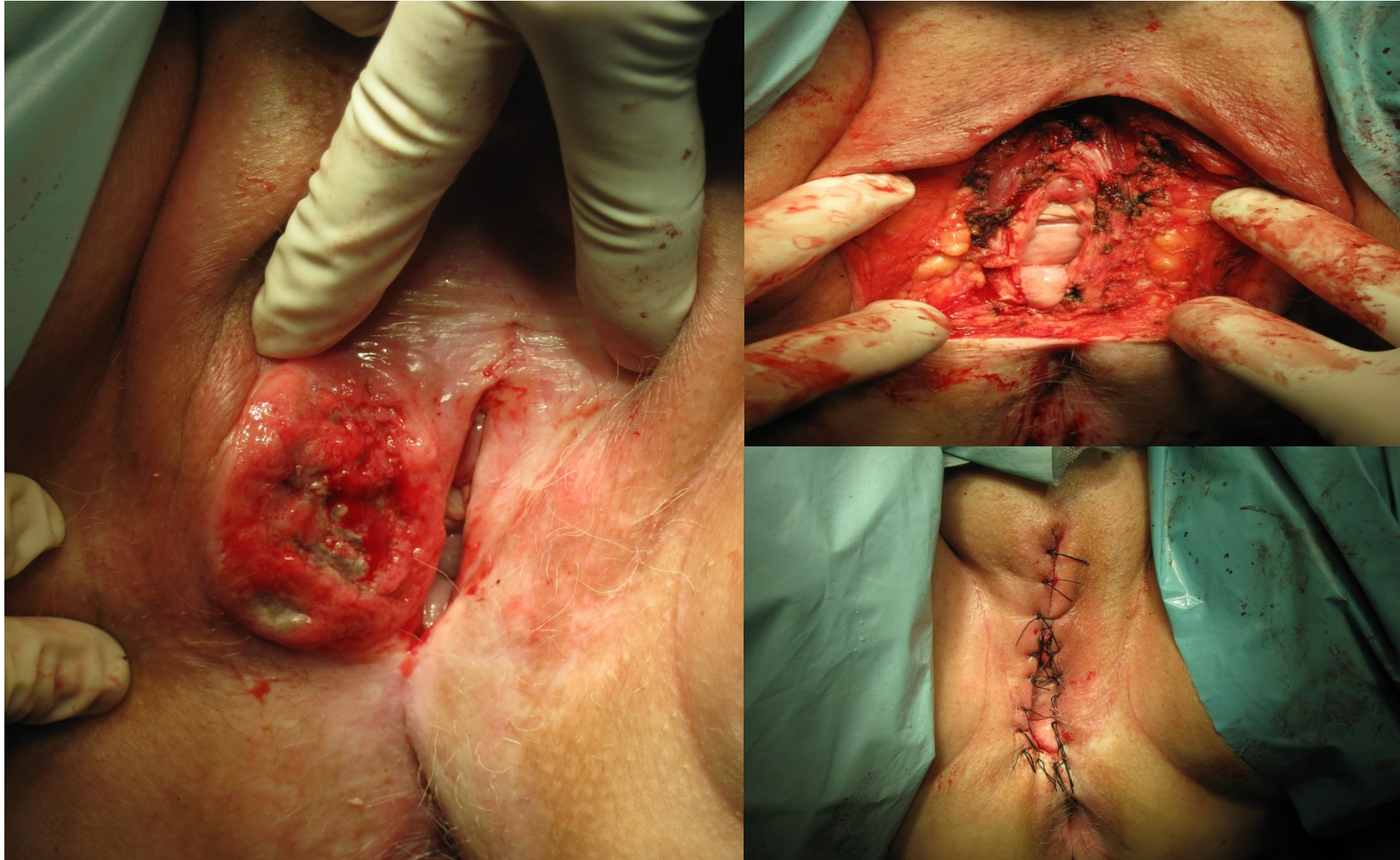
- Excizní výkon na vulvě - radikální excize, vulvektomie, ev. resekce pochvy, uretry, anu
- Cíl - negativní resekční okraje prim. TU
- Ověření stavu regionálních lymfatických uzlin - SNB, systematická lymfadenektomie

## Operační terapie

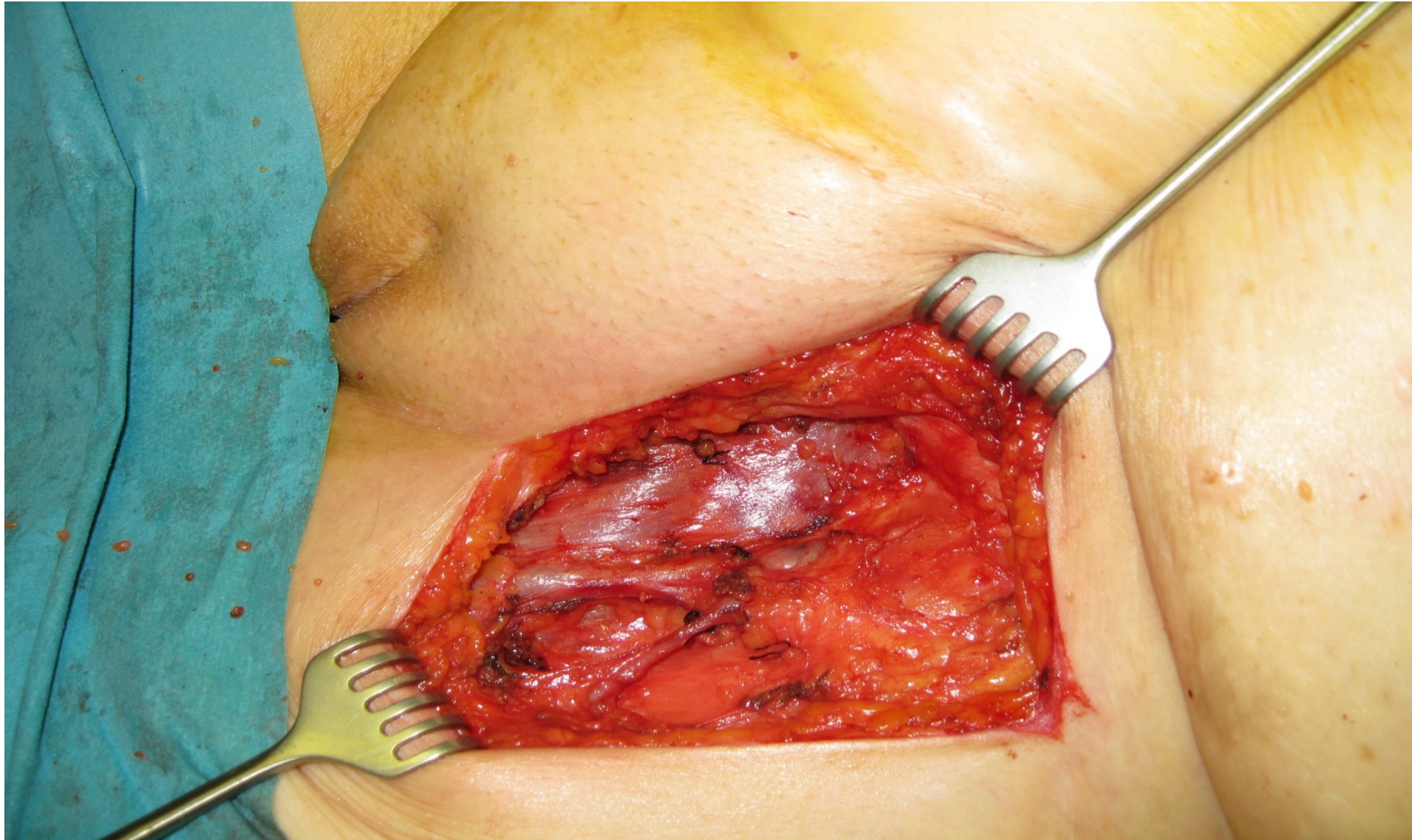
- Lokálně pokročilé nálezy - nemožnost prosté sutury defektu - interdisciplinární spolupráce - plastický chirurg
- Pánevní infralevatorická exenterace - břišní chirurg, urolog



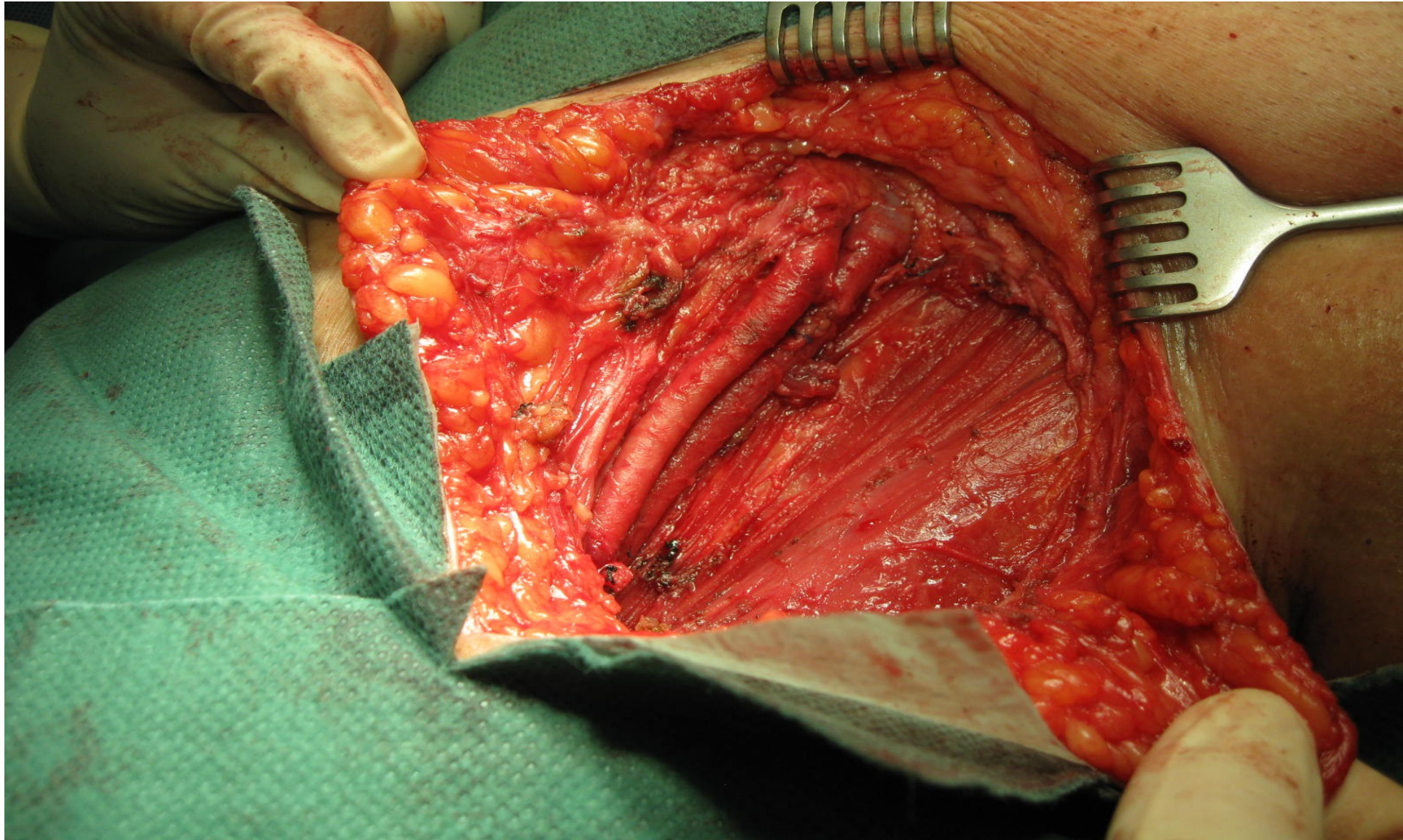
# Operační terapie



# Operační terapie

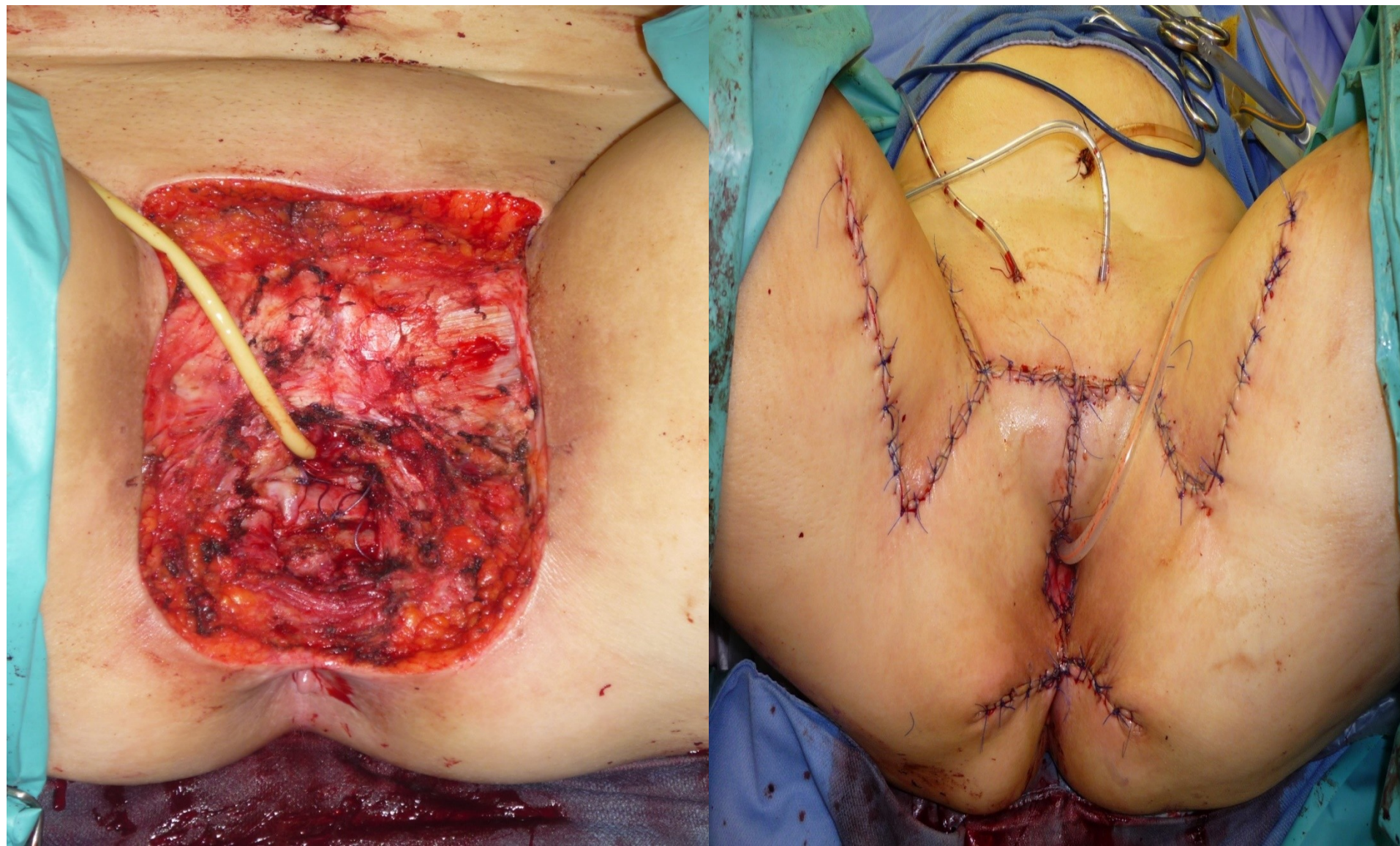


# Operační terapie

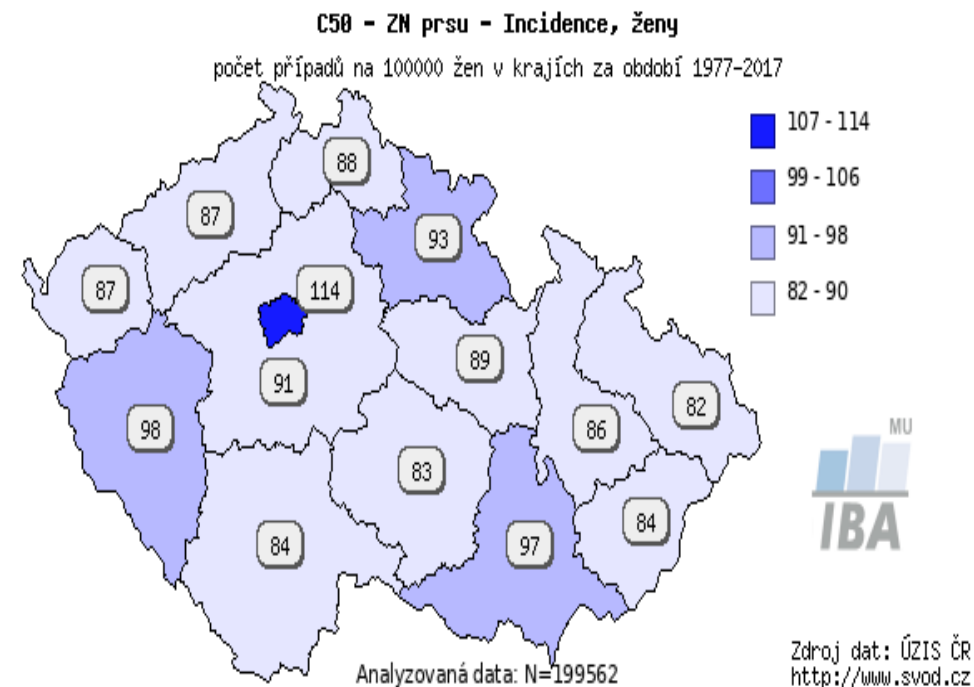
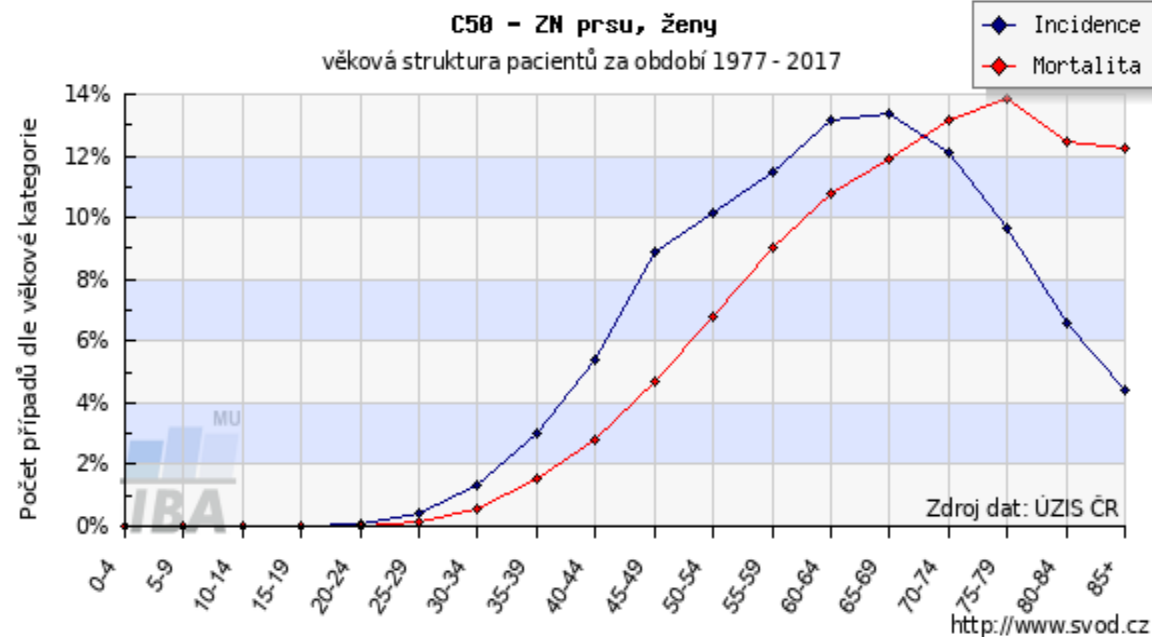
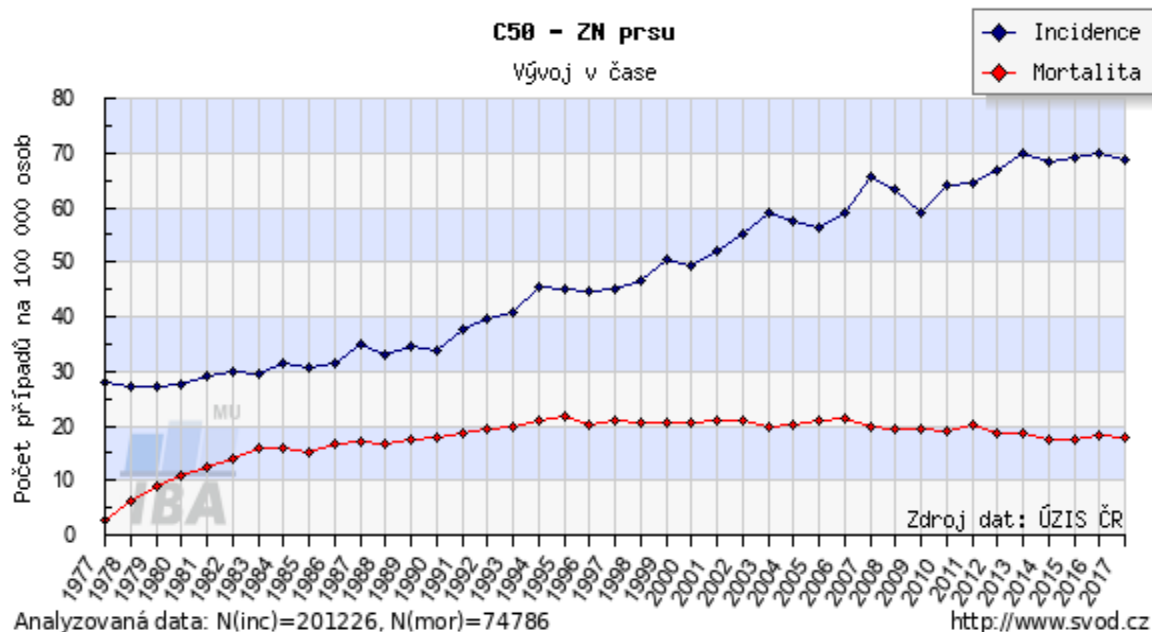




# Operační terapie



# **Karcinom prsu**



# Staging

## TNM systém:

T – stav primárního nádoru

N – stav regionálních uzlin

M – přítomnost vzdálených metastáz

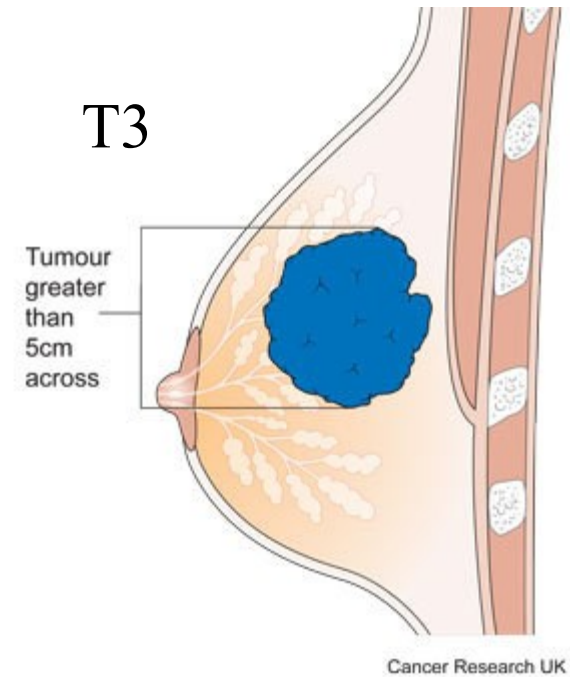
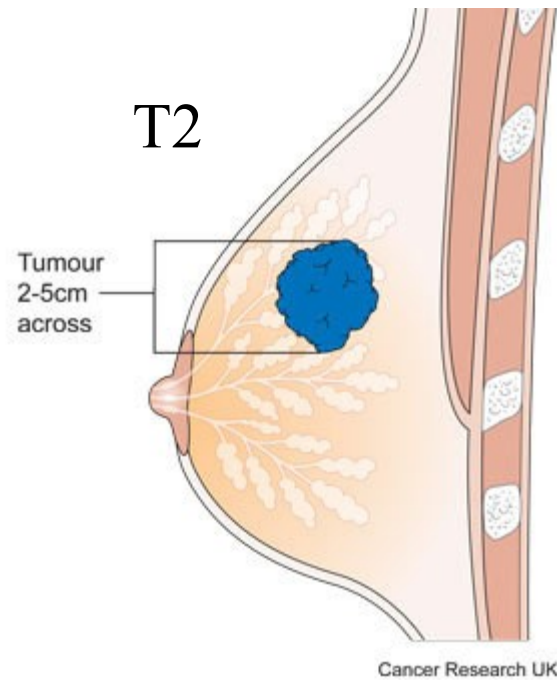
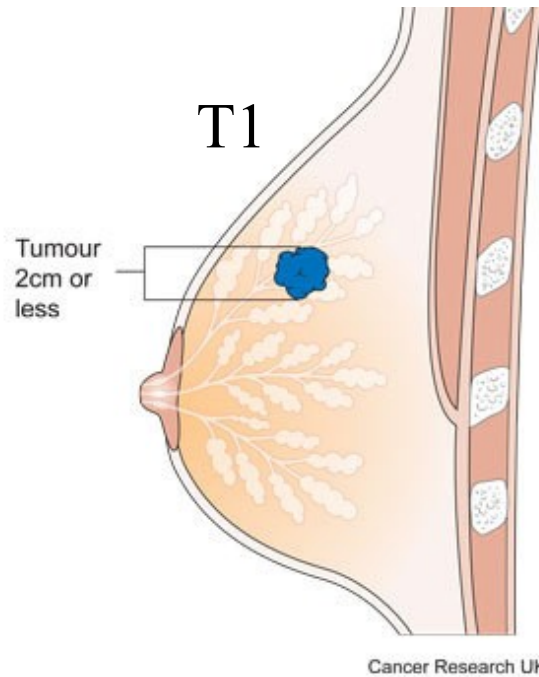
Bez předpony zjištěno klinicky a paraklinicky

S předponou **p** pooperační – stanovení patologem

S předponou **y** stav po terapii

Např.: ypT2a ypN1biv M0

# Kategorie T



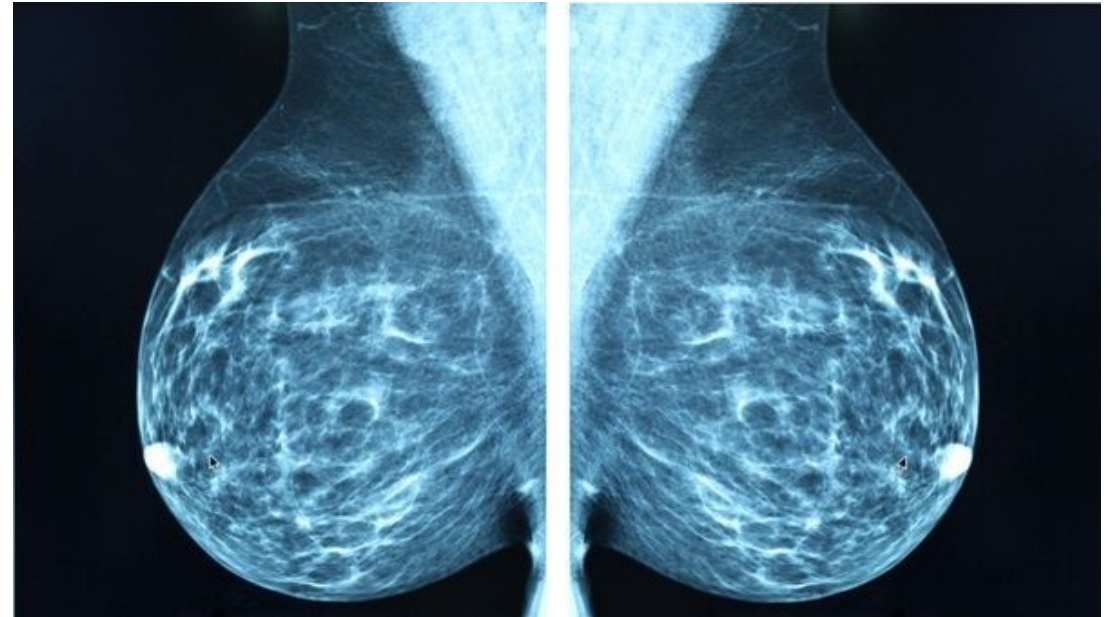
# Stanovení kategorie T

## T

- Klinické vyšetření
- Mammografie
- Sonografie

## pT

- Stanovení patologem



# Kategorie N

- NX nelze stanovit
- N0 bez metastáz
- N1 jedna nebo více samostatných metastáz v axille
- N2 paket metastatických uzlin v axille
- N3 metastázy v uzlinách v povodí a.mammaria interna



# Stanovení kategorie N

## N

- Klinické vyšetření
- Sonografie

## pN

- Patologické vyšetření po disekci axilly
- Patologické vyšetření sentinelové uzliny





# Kategorie M

- MX nelze stanovit
- M0 bez přítomnosti vzdálených metastáz
- M1 přítomnost vzdálené metastázy (včetně uzlinové v nadklíčku)



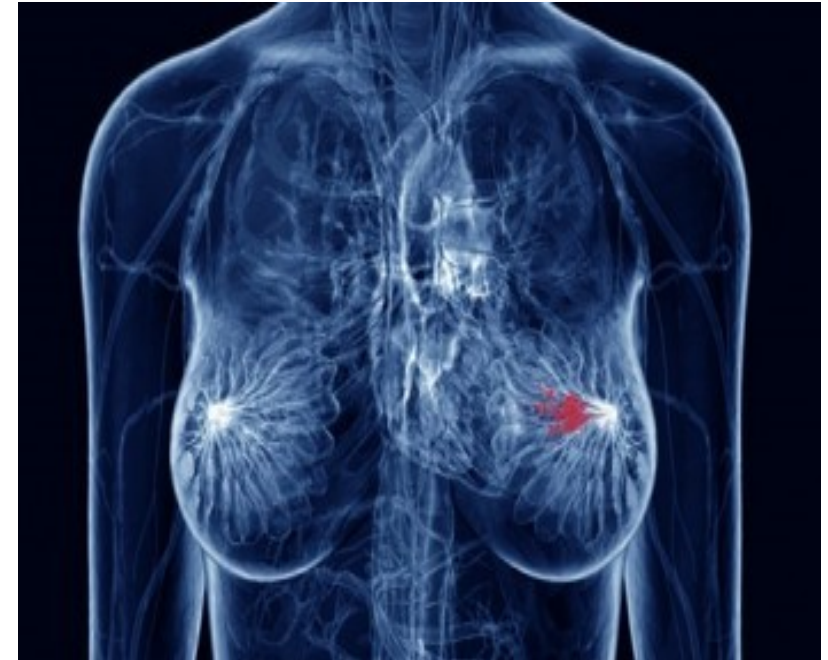
# Stanovení kategorie M

## Vyšetření nutná k stanovení M0

- Rtg plic
- Sono jater
- Scintigrafie skeletu

## Stanovení M1

- Dle klinické situace



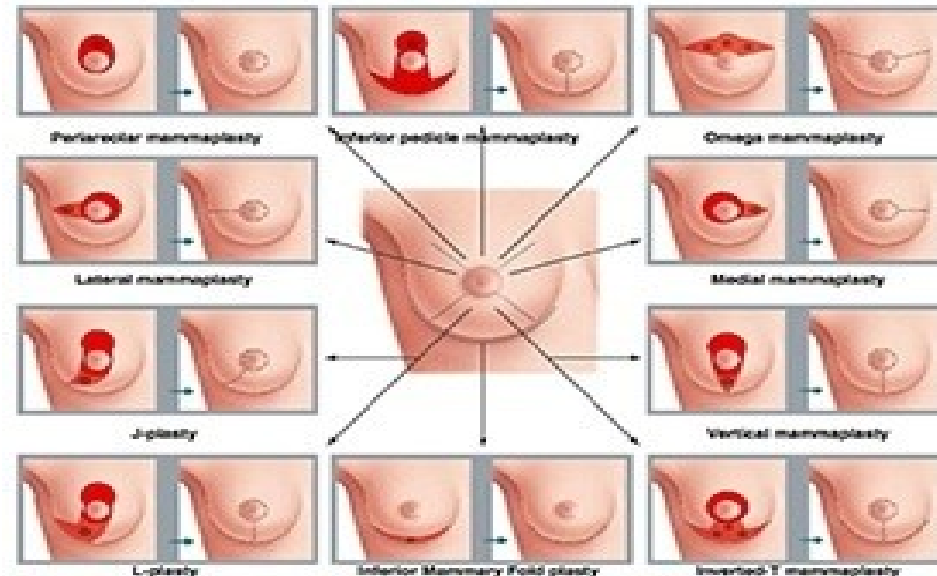
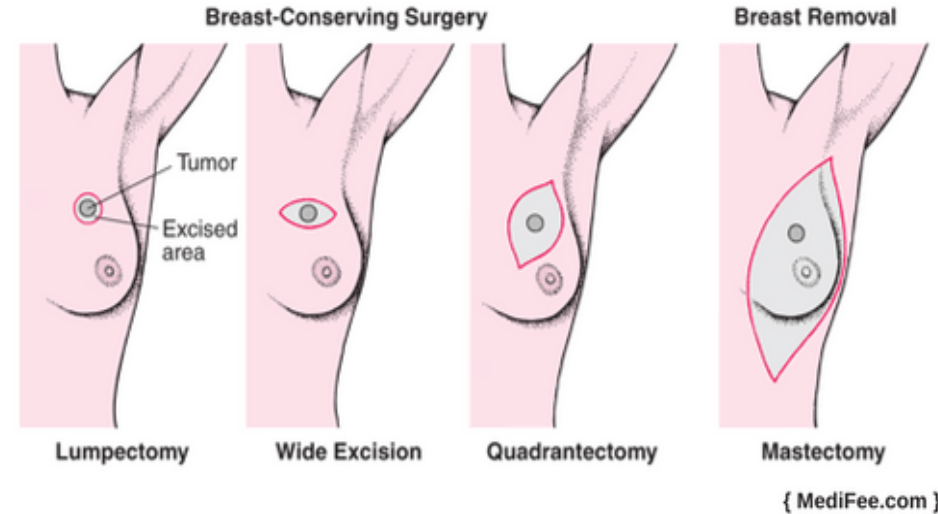
# Léčebné modality

- **Lokoregionální terapie**
  - Chirurgická léčba
  - Radioterapie
- **Systémová terapie**
  - Chemoterapie
  - Hormonoterapie
  - Imunoterapie

# Operační léčba

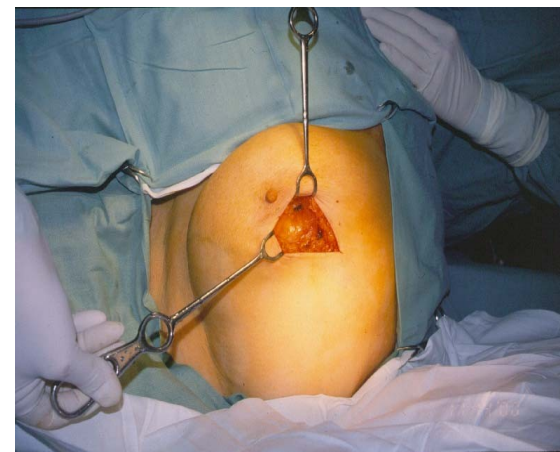
- Biopsie
- Prostá mastektomie
- Modifikovaná radikální mastektomie
- Konzervativní výkony
  - Kvadrantektomie
  - Tylectomie
  - Lumpectomie/tumorectomie
  - Hemimastektomie
- Subkutánní mastektomie
- Sanační výkony
- Rekonstrukční výkony
- Chirurgie vzdálených metastáz

## Methods / Techniques of Breast Cancer Surgery



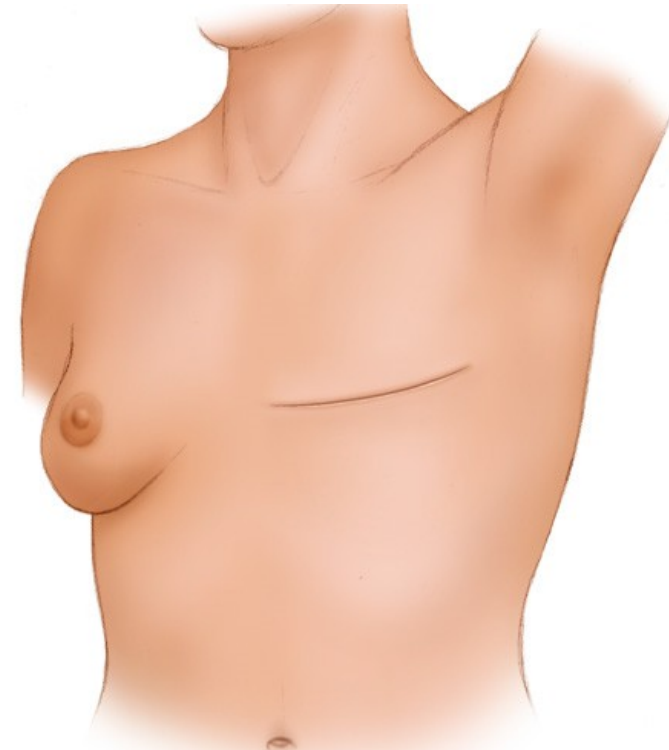
# Biopsie

- Tenkojehlová biopsie (Fine Needle Biopsy)
  - Minimální poškození pacienta
  - Náročná pro patologa - cytologie
  - Vyšší procento falešných výsledků
- Biopsie tlustou jehlou (Core Cut, Tru Cut)
  - Přesný morfologický výsledek - biopsie
  - Možnost stanovení dalších parametrů (SR, HER2)
- Otevřená biopsie
  - Operační metoda
    - Peroperační hodnocení
    - Hodnocení z definitivní histologie



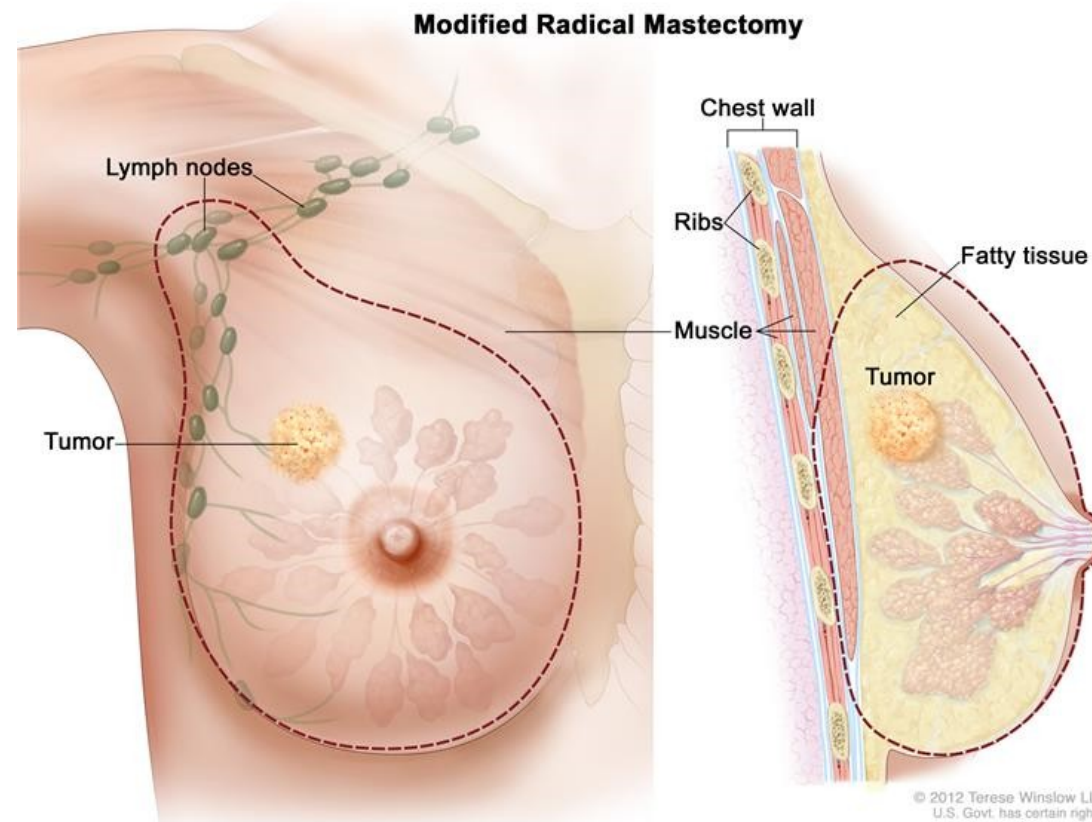
# Prostá mastektomie

- Odstranění prsu bez zásahu do axilly, s ponecháním pektorálních svalů
- Indikací multicentrický neinvazivní karcinom

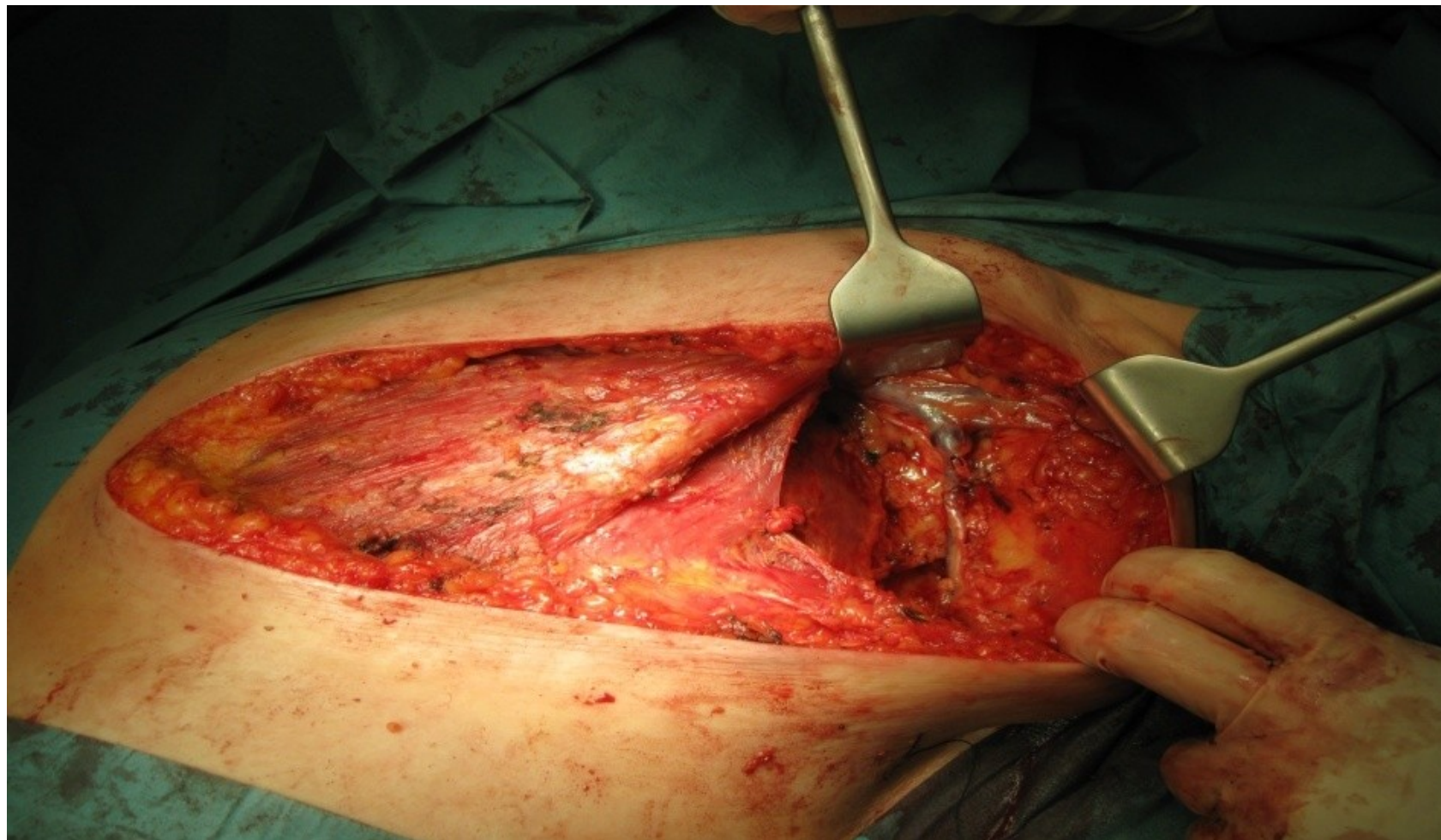


# Radikální modifikovaná mastektomie

- Odstranění prsu se zachováním pektorálních svalů
- Disekce axilly I. a II. etáže
- Indikací multicentrické invazivní karcinomy nebo solitární karcinomy nevhodné pro konzervativní výkon



# Radikální modifikovaná mastektomie



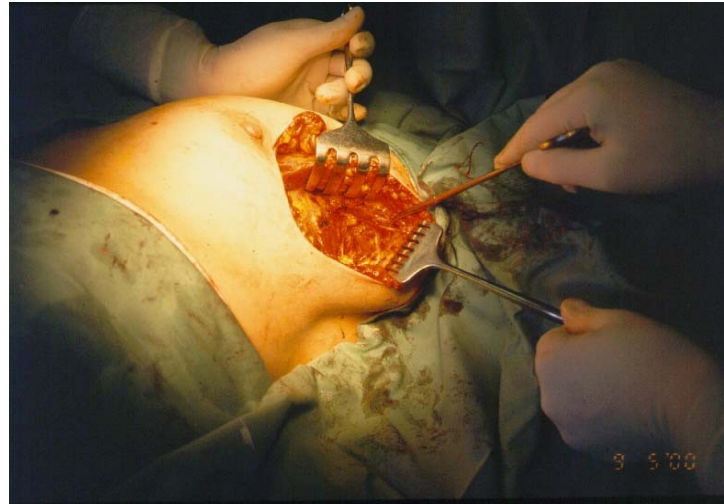


# Konzervativní výkony

- Odstranění části prsu (s dostatečným zdravým okrajem)
- Standardní součástí je disekce axilly (resp. SNB)
- Výkon je následně standardně doplňován ozářením prsu
- V současnosti standardní postup při nepřítomnosti následujících kontraindikací:
  - Multicentricita
  - Velikostní nepoměr mezi tumorem a prsem, neumožňující kosmeticky přijatelný výsledek
  - Přání pacientky

# Kvadrantektomie

- Resekce čtvrtiny prsu s tumorem (70% zevní horní kvadrant)



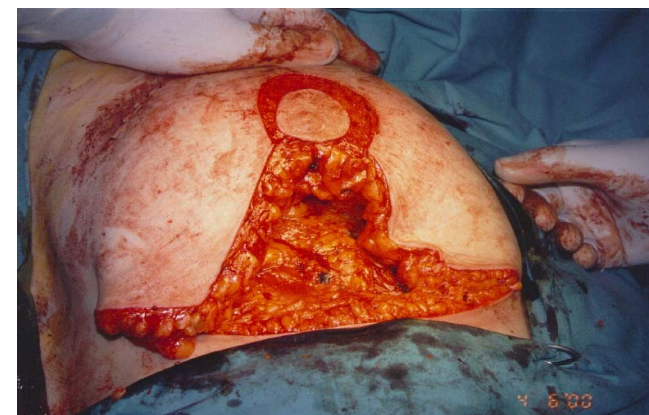
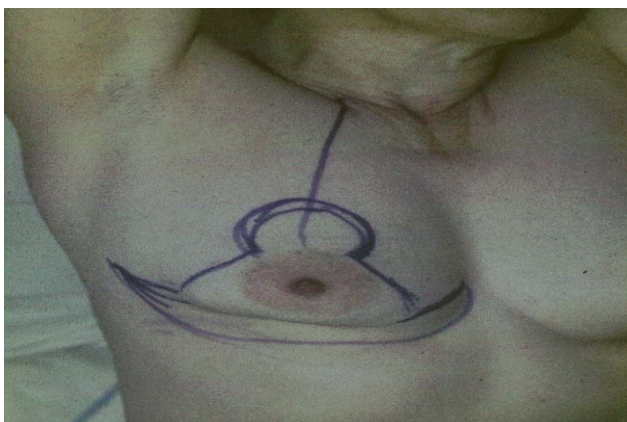
# Tylektomie a menší zákroky

- Tylektomie : odstranění větší části prsu s tumorem, méně než kvadrant
- Tumorectomie, lumpectomie, odstranění pouze nádoru s lemem tkáně cca 1cm
- Výhodou jednoznačně nejlepší kosmetické výsledky
- Nevýhodou větší možnost ponechání rezidua a potažmo vyšší riziko lokální recidivy
- Předpokladem k těmto výkonům je záchyt co nejmenších nádorů



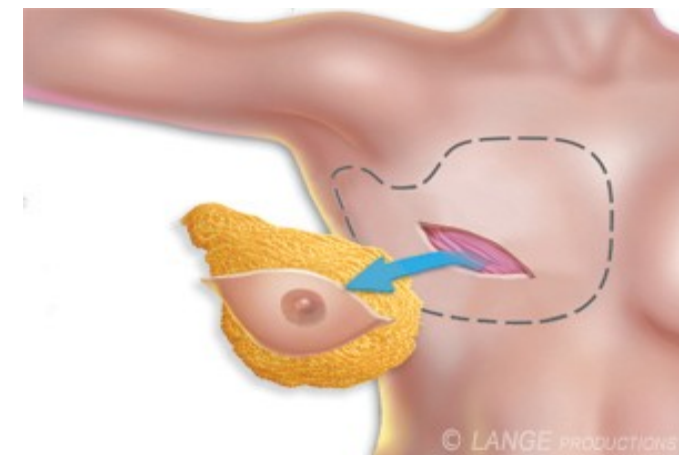
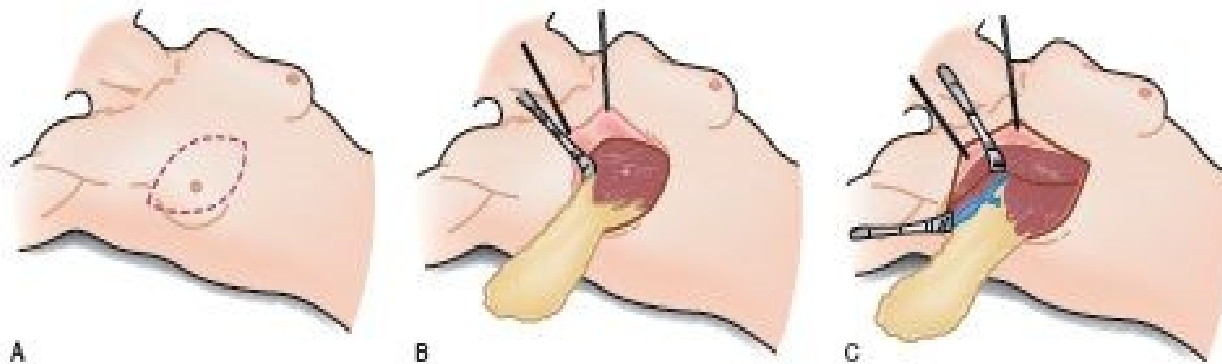
# Centroinferiorní hemimastektomie

- Spíše vyjímečná metoda při větších tumorech v dolních kvadrantech prsu



# Subkutánní mastektomie

- Odstranění žlázo­vého parenchymu prsu s ponecháním kůže a podkožního tuku, s následnou náhradou, obvykle oboustranně
- Indikací vysoce rizikový parenchym nebo neinvazivní karcinom
- Jako terapeutický postup u invazivního karcinomu pouze ve výjimečných situacích



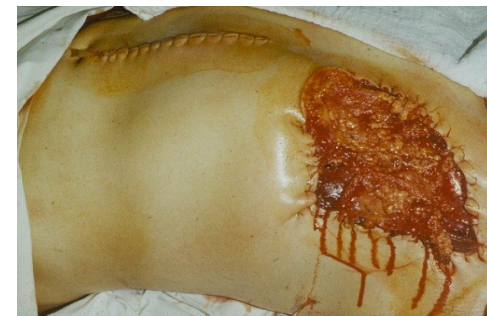
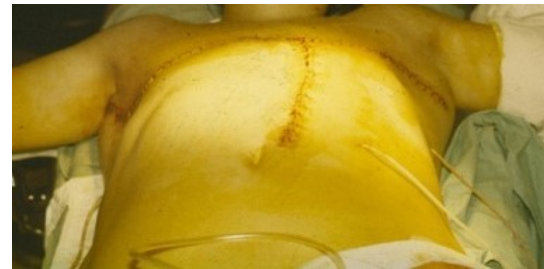
# Sanační výkony

- Paliativní výkony, mající za cíl zamezit exofytickému růstu, krvácení a zápachu
- Nejčastěji formou prosté mastektomie
- Disekce axilly pouze při jednoznačném postižení
- Problémem mnohdy krytí vzniklého defektu



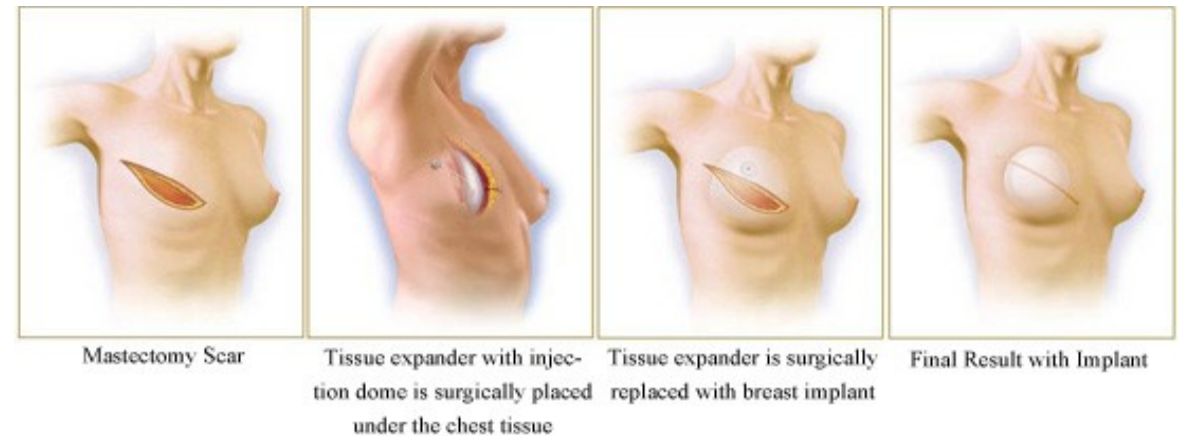
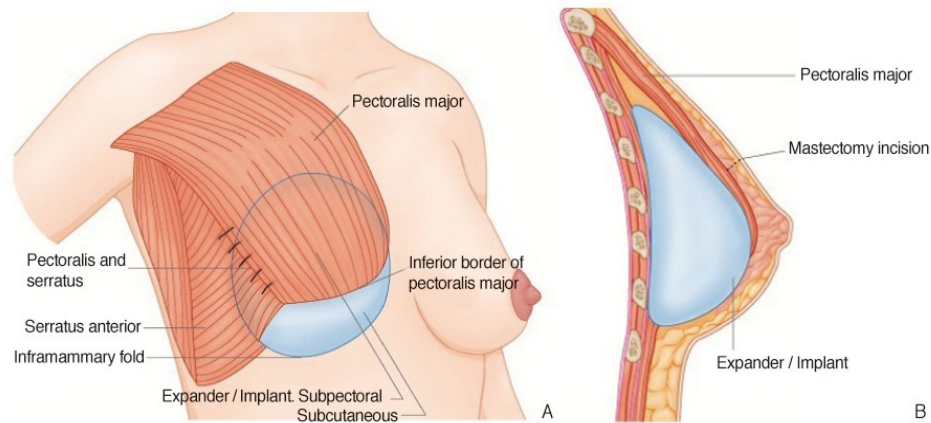
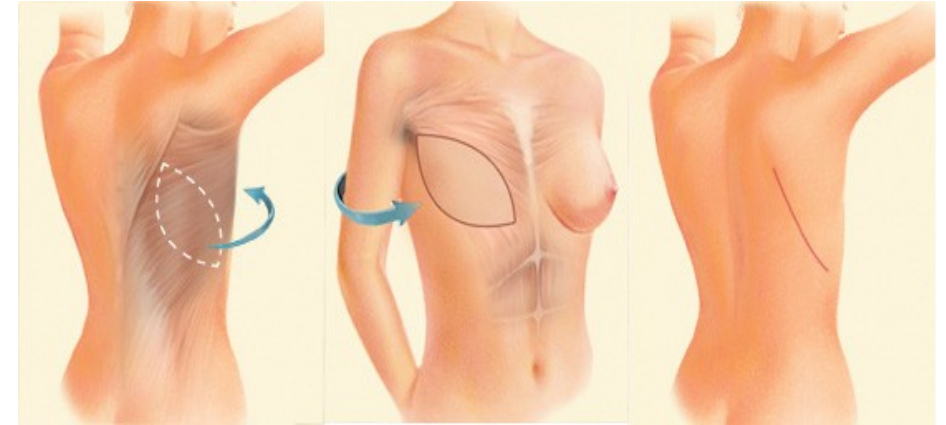
# Sanační výkony - krytí defektu

- Prostá sutura
- Kožní lalok
- Muskulokutánní lalok
- Omentální lalok



# Rekonstrukční výkony

- Rekonstrukce okamžitá versus odložená
- Rekonstrukce za použití implantátu





# Rekonstrukční výkony

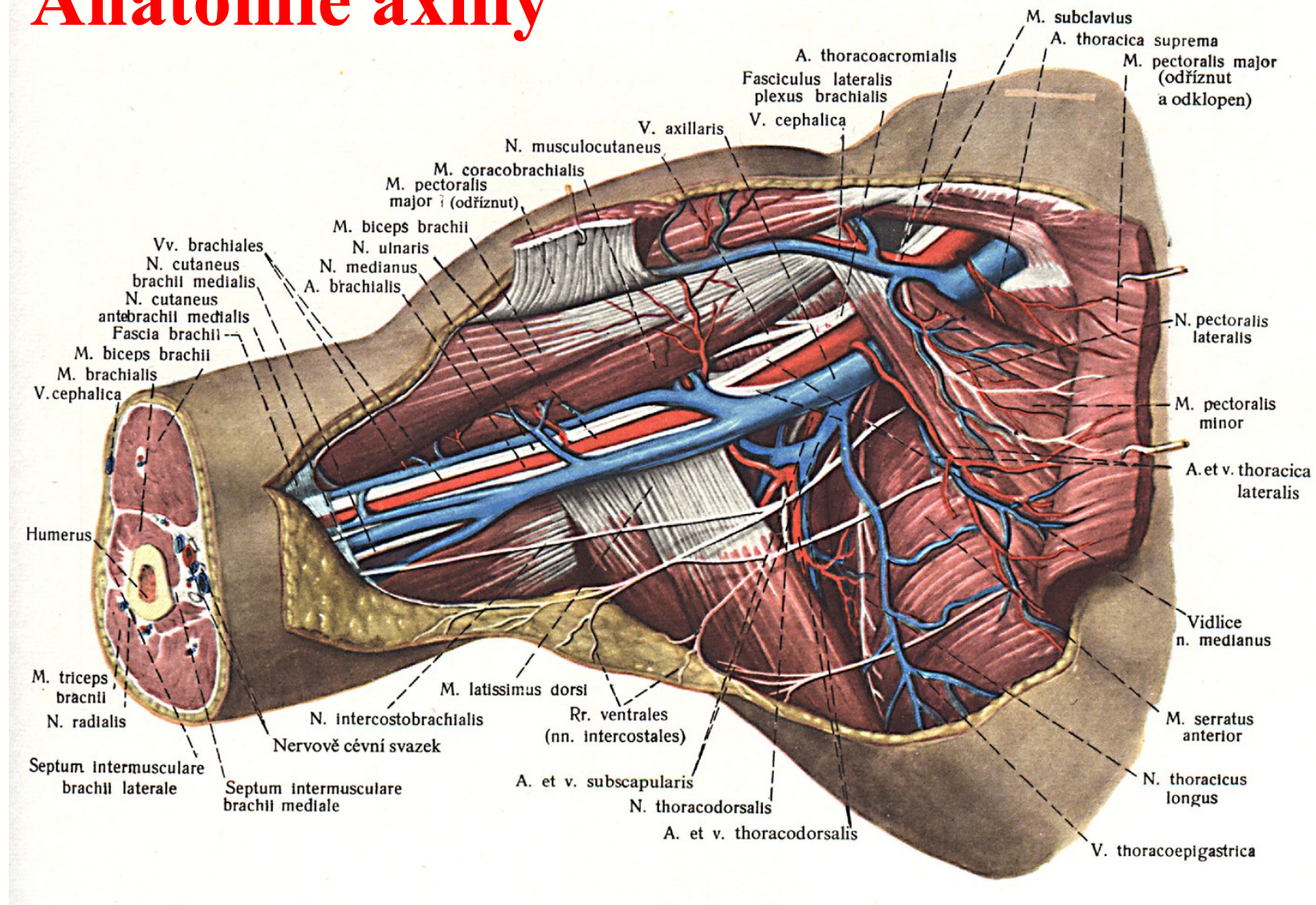
- Rekonstrukce za použití implantátu



# Chirurgie lymfatických uzlin

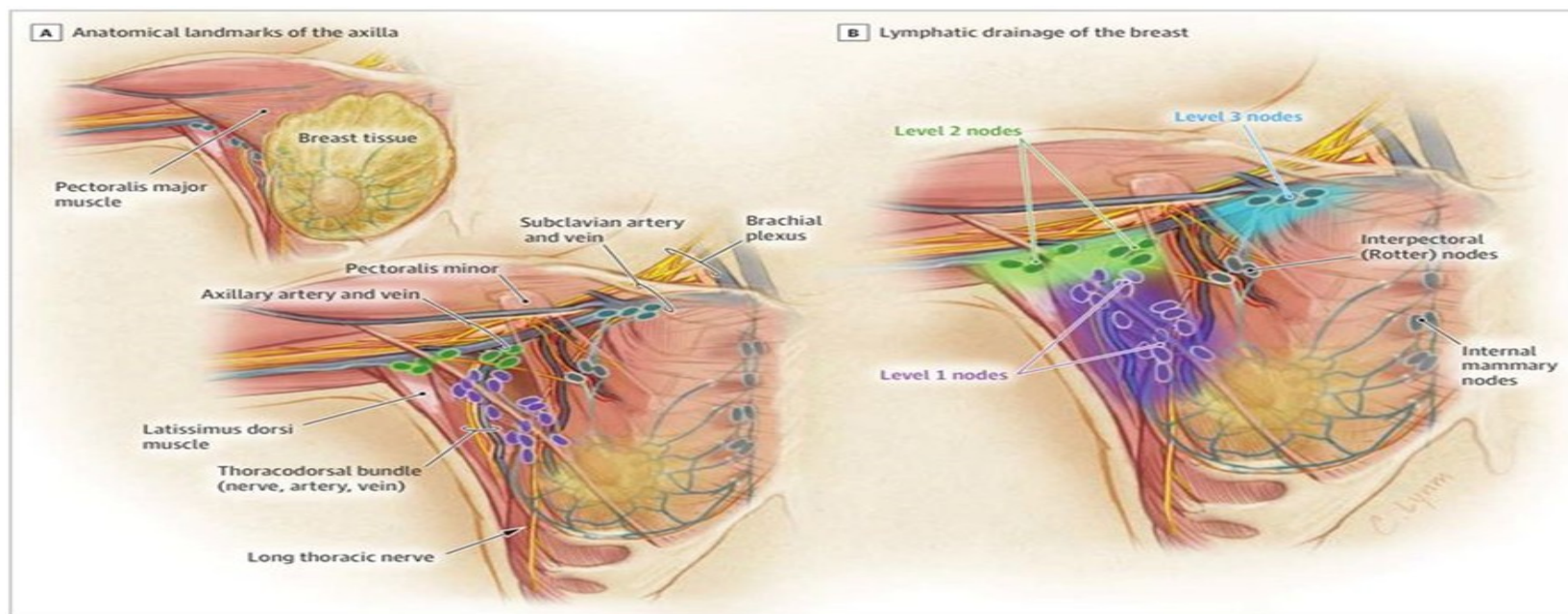
- Odstraňování spádových uzlin je v různém rozsahu standardní součástí chirurgie karcinomu prsu
- Stav postižení spádových uzlin je nejdůležitějším prognostickým faktorem, je proto považována za stagingovou operaci
- současná snaha o minimalizaci postižení při terapii především časného karcinomu

# Anatomie axilly



# Disekce axilly - rozsah výkonu

- Standardní:
  - Odstranění obsahu axilly v I. a II. etáži
  - Tedy v rozsahu mediálně k hrudní stěně, laterálně k okraji m. latissimus dorsi, kraniálně s obnažením v. axillaris po úroveň a. axillaris
  - Resekce n. intercostobrachialis 1 a 2



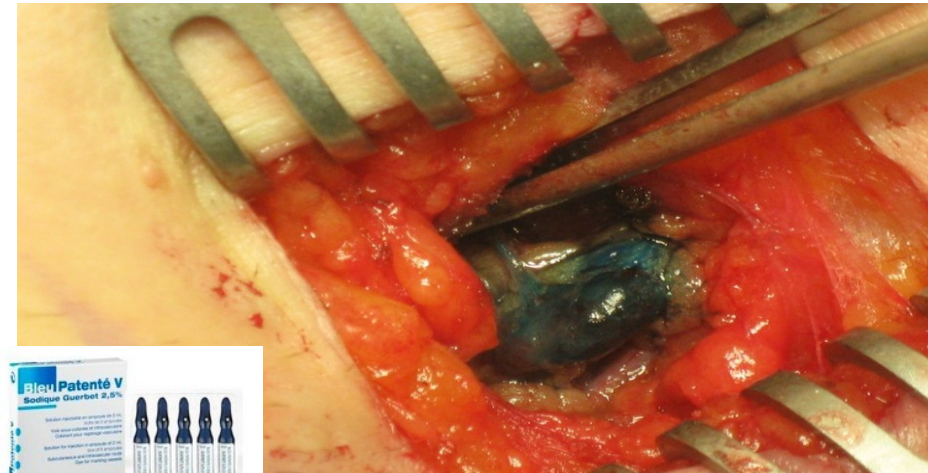
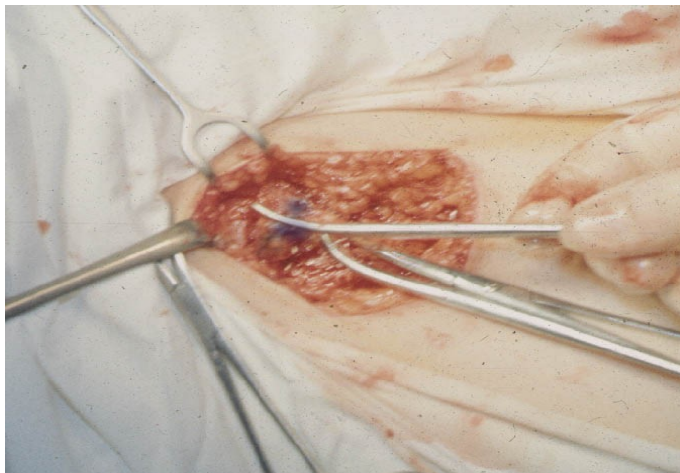
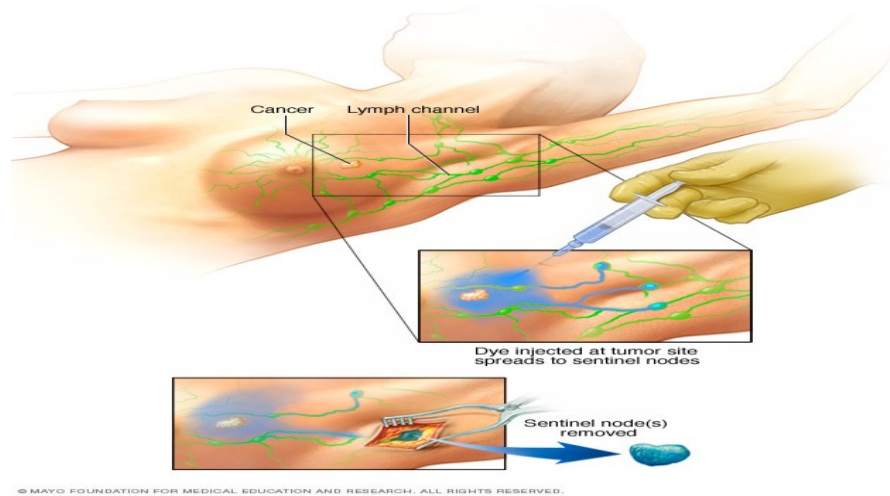
Sentinel nodes are identified within levels 1 and 2. Anatomical landmarks of the thoracodorsal bundle, long thoracic nerve, and axillary vein are used to delineate tissue removed during a level 1 and 2 complete axillary lymph node dissection.

# Biopsie sentinelové uzliny

- Odstranění první drenážní uzliny pro danou oblast
- Její stav predikuje s pravděpodobností blížíící se jistotě stav ostatních uzlin v regionální oblasti
- Poškození pacientky při negativním nálezu je pochopitelně nesrovnatelně menší

# Biopsie sentinelové uzliny

Detekce uzliny - barvivo (metylénová modř), radiolokoloid (technecium), fluorescenční látka (indocyaninová zeleň)



# Biopsie sentinelové uzliny

Detekce uzliny - barvivo (metylénová modř), radiolokoloid (technecium), fluorescenční látka (indocyaninová zeleň)



# Chirurgie karcinomu prsu - zjednodušené schéma

	Dostatečně malý nádor vhodný parciální výkon	Multicentrický nádor nebo solitární nádor neumožňující konzervativní výkon
cN -	pME + SNB	TME + SNB
cN +	pME + AD	TME + AD



# Radioterapie

- **Podle časování**
  - Předoperační
  - **Pooperační - nejčastěji**
  - Perioperační
  - Samostatná
- **Podle záměru**
  - **Adjuvantní**
  - Kurativní
  - Paliativní (na oblast primárního tumoru nebo metastáz)

# Radioterapie

- **Podle místa ozáření**
  - Prs nebo jeho část (po parciální mastektomii)
  - Hrudní stěna s jizvou (po totální mastektomii)
  - Svodná lymfatická oblast (axilla, nadklíček, parasternální uzliny)
  - Jiné oblasti
- **Podle způsobu ozáření**
  - Teleradioterapie (zevní ozáření)
  - Brachyradioterapie (zavedení zdroje záření do ozařované tkáně, různé aplikátory)

# Systemová terapie

- Hormonální léčba
- Chemoterapie
- Cílená (biologická) terapie

# Hormonoterapie

- u nádorů s expresí hormonálních receptorů na povrchu buněk
- zpravidla se jedná o dobře/středně diferencované nádory
- oproti CHT podstatně menší nežádoucí účinky
- v adjuvantní terapii se užívá zpravidla po dobu 5-10let
- v paliativní léčbě zpravidla do progresu onemocnění

# Hormonoterapie - léčebné řady

## 1. Antiestrogeny

- Tamoxifen (NÚ: trombebolismus, ↑ rizika ca. endometria)
- Fulvestrant (selektivní deregulátor estrogen. receptorů)

## 2. Inhibitory aromatáz (AI)

- anastrozol, letrozol (NÚ: osteoporóza)

## 3. GnRH analoga

- v kombinaci s AI k zablokování produkce hormonů  
v ovariích u premenopauzálních pacientek
- stejného efektu lze docílit i ovarektomií (u BRCA + pac.)

## 4. Gestageny (vzácně)

- medroxyprogesteron acetát Provera, megestrol acetát (Megace)

# Chemoterapie

## -neoadjuvantní

- hlavně u větších tumorů s cílem zmenšení nálezu a eliminaci mikrometastáz

- zvláště u nádorů, kde předpokládáme chemosenzitivitu (typicky nízce diferencované nádory v nízkou expresí HR)

## - adjuvantní

- indikována v závislosti na výši rizika recidivy

## - paliativní

# Chemoterapie

**Nejčastěji používaná konvenční cytostatika**

**Neoadjuvance** - doxorubicin, cyklofosfamid, palitaxel/docetaxel

**Adjuvance** - 5-fluorouracil, doxorubicin/epirubicin, cyklofosfamid, paklitaxel/docetaxel, cyklofosfamid

**Paliace - monoterapie:** kapecitabin p.o., vinorelbin p.o., ...

**Dvojkombinace cytostatik** (celá řada možností)

# Biologická léčba

## Trastuzumab (Herceptin)

- rekombinantní monoklonální protilátka proti HER-2/Neu receptoru
- zvýšeně exprimován u cca 15% nádorů prsu
- používán v neoadjuvanci/adjuvanci/paliativní terapii



# Adjuvantní terapie - velmi zjednodušené schéma

Vlastnosti nádoru	Adjuvantní terapie
HR +	Hormonoterapie +/- chemoterapie (+ RT)
Her2+	Anti-Her2 + chemoterapie (+ RT)
Triple negative	Chemoterapie (+ RT)

Pozn.

chemoterapie a antiHer2 terapie je indikována v závislosti na velikosti tumoru a dalších rizikových faktorech

Nádory mohou být zároveň HR+ i Her2+, u těch je možné kombinovat všechny modality

# Paliativní terapie

- Hormonoterapie
  - zpravidla 1. linie léčby u nádorů s pozitivitou hormonálních receptorů
- Chemoterapie
  - u nádorů s MTS v parenchymatozních orgánech, rychle rostoucí nádory
- Cílená terapie (trastuzumab)
  - u nádorů s overexpresí Her2/Neu
- Radioterapie metastáz / prim. tumoru
- Chirurgická resekce metastáz / prim. tumoru

## **Chirurgie vzdálených metastáz**

- Chirurgické odstranění vzdálených metastáz je indikováno v případě především solitárního nebo nízk početného postižení jediného orgánu
- Přednost mají resekční výkony

## Propojení léčebných modalit

- Terapie karcinomu prsu je zásadně **komplexní**
- Nutná velmi těsná spolupráce jak v diagnostice, tak v léčbě a znalost možností a indikací jednotlivých druhů léčby všemi zúčastněnými



**Děkuji za pozornost**